



Newsletter numero 142 del 01.04.2014

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

- Studio randomizzato di protocolli di cura per il trattamento dello shock settico in fase iniziale
- Efficacia e sicurezza della duloxetina nel trattamento di pazienti anziani con disturbo d'ansia generalizzato: un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo
- Trattamento della dipendenza alcolica con gabapentin, uno studio clinico randomizzato
- Effetti e tollerabilità dello zenzero per il trattamento della nausea e vomito in gravidanza: revisione sistematica e metanalisi
- Effetti dell'immediata riduzione della pressione arteriosa sulla mortalità e disabilità maggiore nei pazienti con ictus ischemico acuto: studio CATIS

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Differenze e similitudini nell'iter registrativo di Dispositivi Medici e Farmaci
- Confronto degli outcome clinici a due anni di pazienti complessi trattati con gli stent Zotarolimus-Eluting Resolute e Everolimus-Eluting Xience V: il trial randomizzato TWENTE
- L'autovalutazione del valore di INR col supporto del farmacista è associata ad un prolungamento della finestra terapeutica in soggetti con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra in cura in un Centro Medico Universitario

Studio randomizzato di protocolli di cura per il trattamento dello shock settico in fase iniziale

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Negli U.S.A. ogni anno vengono diagnosticati più di 750.000 nuovi casi di sepsi grave o shock settico, con una mortalità superiore al 20%. Nel 2001 *Rivers et al.* (N Engl J Med 2001;345:1368-77) hanno riportato che la mortalità si riduceva in modo significativo in quei pazienti che venivano trattati seguendo un protocollo di 6 ore definito "early goal-directed therapy" (EGDT) rispetto a quelli che seguivano la terapia tradizionale (30,5% vs 46,5%). In confronto con la terapia standard, giudicata poco aggressiva e con un'insufficiente monitoraggio nel tempo, il protocollo EGDT ha richiesto una cateterizzazione venosa centrale per monitorare pressione venosa centrale e saturazione di ossigeno venosa centrale (ScvO₂). Dalla data della pubblicazione ci sono stati molti cambiamenti nella terapia della sepsi, facendo sorgere la domanda se tutti gli elementi del protocollo EGDT fossero ancora necessari.

L'obiettivo dello studio è stato valutare se i risvegli con il protocollo EGDT fossero superiori a quelli osservati con cure usuali e se il protocollo che comprende il monitoraggio emodinamico centrale per guidare l'infusione dei liquidi e dei vasopressori, le trasfusioni sanguigne e la somministrazione di dobutamina risultasse migliore rispetto a quello che non utilizza questo tipo di monitoraggio.

Si è condotto un trial multicentrico, randomizzato, secondo il protocollo ProCESS (*Protocolized Care for Early Septic Shock*) in 31 ospedali negli U.S.A.; Il *National Institute of General Medical Sciences* ha finanziato lo studio, ha trasmesso i dati ad un *board* indipendente di valutazione dei dati di efficacia e sicurezza; Il materiale per il monitoraggio della ScvO₂ è stato fornito dalla *Edwards Lifesciences*; Il *Centro University of Pittsburgh Clinical Research, Investigation, and Systems Modeling of Acute Illness (CRISMA)* ha generato report in cieco e non per i dati forniti. I pazienti, di almeno 18 anni, sono stati scelti nei reparti di emergenza, per i quali il medico curante sospettasse un caso di sepsi e in modo che soddisfacessero almeno due criteri di sindrome infiammatoria sistemica e che avessero ipotensione refrattaria o un livello ematico di lattato di 4 mmol/l o superiore.

I pazienti sono stati assegnati casualmente secondo uno schema 1:1:1 ai gruppi *protocol-based EGDT*, *protocol-based standard therapy*, o *usual care*.

Nel *protocol-based EGDT* è stato seguito un protocollo simile a quello usato da Rivers et al. nel 2001 (che prevedeva il posizionamento di un catetere venoso centrale per monitorare pressione e ScvO₂ per gestire l'infusione di liquidi per via endovenosa, dei vasopressori, di dobutamina, o la trasfusione di globuli rossi); nel *protocol-based standard therapy* sono sempre state seguite le indicazioni del protocollo da 6 ore, ma con componenti meno aggressive rispetto a quelle usate nell'EGDT (i.e. accesso venoso periferico e non necessariamente centrale), ed è stato formulato basandosi su una revisione della letteratura; nella *usual care*, infine, i medici curanti hanno diretto l'intero periodo di cura, mentre i coordinatori dello studio si sono limitati alla ricezione dei dati forniti.

L'*outcome* primario dello studio è stato il numero di morti in ospedale, indipendentemente dalla causa, a 60 giorni, mentre per l'*outcome* secondario è stata valutata la mortalità a 90 giorni e la mortalità cumulativa tra i 90 giorni e l'anno. Altri *outcomes* sono stati la durata degli stati di insufficienza acuta cardiaca, renale e respiratoria, il periodo di degenza in ospedale e nel reparto di terapia intensiva e le dimissioni ospedaliere.

Nel periodo marzo 2008 - maggio 2013 sono stati presi in considerazione per le analisi 1341 pazienti: 439 nel *protocol-based EGDT*, 446 nel *protocol-based standard therapy*, e 456 nell'*usual care*.

L'aderenza al protocollo è stata alta in entrambi i gruppi *protocol-based*; la necessità del posizionamento di un catetere venoso centrale nei gruppi *protocol-based standard therapy* e *usual care* è stata rispettivamente del 56,5% e 57,9%. Durante le prime 6 ore, il volume di liquidi infusi è stato significativamente diverso tra i vari gruppi (2.8 litri nel gruppo *protocol-based EGDT*, 3.3 litri nel gruppo *protocol-based standard-therapy*, and 2.3 litri nel gruppo *usual-care*; $p < 0,001$) ed è diminuito durante le 6 ore in tutti i gruppi. I cristalloidi sono stati il principale fluido utilizzato in tutti i gruppi. I pazienti dei due gruppi *protocol-based* hanno ricevuto più vasopressori rispetto al gruppo *usual-care* (54,9% e 52,2% vs 44,1%).

I pazienti trattati con il *protocol-based EGDT* hanno ricevuto più dobutamina e trasfusione di eritrociti rispetto a quelli degli altri due gruppi. Tutte le differenze di somministrazione si sono uniformate tra le 6 e le 72 ore.

Nei primi 60 giorni di ospedalizzazione sono morti 92 pazienti per il gruppo *protocol-based EGDT* (21,0%), 81 pazienti per il gruppo *protocol-based standard-therapy* (18,2%), e 86 pazienti per il gruppo *usual-care* (18,9%). La mortalità combinata dei due gruppi *protocol-based* nei primi 60 giorni non è stata quindi differente rispetto al gruppo *usual-care*. Questa uniformità si è conservata nei periodi successivi (90 giorni e tra i 90 giorni e 1 anno).

L'incidenza di insufficienza renale acuta è stato superiore nel gruppo *protocol-based standard-therapy* rispetto agli altri due gruppi (6,0% vs 3,1% e 2,8%), mentre non ci sono state particolari differenze nella durata di insufficienza acuta respiratoria e cardiaca.

In questo studio non è stato riscontrato nessun vantaggio, in termini di mortalità e morbilità, nell'uso dei trattamenti basati sul protocollo EGDT rispetto alle cure apportate in accordo con il giudizio del medico curante. Non è stato inoltre riscontrato alcun beneficio nell'utilizzo della cateterizzazione centrale o del monitoraggio emodinamico centrale.

Parole chiave: Shock settico, protocollo EGDT, mortalità.

Conflitto di interessi: nessuno.

Riferimenti bibliografici

The ProCESS Investigators, *A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock*. N Engl J Med. 2014 Mar.

Efficacia e sicurezza della duloxetina nel trattamento di pazienti anziani con disturbo d'ansia generalizzato: un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il disturbo d'ansia generalizzato è una condizione cronica caratterizzata da preoccupazione persistente, eccessiva e difficile da controllare, che si manifesta tipicamente in giovane età, ma che può insorgere anche in età più avanzata. Un sondaggio (National Comorbidity replication Survey) ha stimato che circa il 12% dei 2575 adulti di età superiore ai 55 anni intervistati soffriva del disturbo, ed una recente review di dati epidemiologici europei ha stimato una prevalenza del 3,4% in soggetti di età superiore ai 65 anni. I trattamenti di elezione per il controllo del disturbo sono rappresentati da SSRI (escitalopram e paroxetina), inibitori selettivi del reuptake di serotonina e noradrenalina (duloxetina e venlafaxina) e da pregabalina.

Alcuni dati che supportano l'efficacia e la sicurezza della duloxetina in pazienti con disturbo d'ansia generalizzato di età >65 anni provengono da una analisi che ha reclutato però pochi soggetti (45 trattati e 28 placebo).

Il presente trial clinico si è proposto di valutare l'efficacia e la sicurezza della duloxetina nel trattamento del disturbo d'ansia generalizzato in un grande numero di pazienti di età >65 anni.

Questo studio di fase 4 è stato condotto in 47 centri distribuiti in 9 stati (Argentina, Austria, Canada, Germania, Messico, Polonia, Spagna, Regno Unito e USA) tra ottobre 2010-luglio 2012. Sono stati arruolati uomini e donne di età superiore ai 65 anni con disturbo d'ansia generalizzato definito secondo i criteri DSM-IV-TR^a stabiliti dalla Mini International Neuropsychiatric Interview e che presentavano sintomi moderatamente severi (punteggio sulla scala CGI^p≥4), un punteggio CAS^c≥9, un punteggio RDS^d non superiore a 3. Inoltre, lo score CAS doveva essere maggiore rispetto a quello RDS e il punteggio HADS^e≥10.

Sono state accettate anche comorbilità mediche stabili che non rappresentavano un rischio per la sicurezza e da valutate attraverso esame fisico, elettrocardiogramma, e analisi di laboratorio. È stato richiesto ai pazienti di avere un livello di comprensione che permettesse di

comunicare in modo comprensibile e un punteggio nel Mini mental test (test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo) ≥ 24 .

Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi diversa dal disturbo d'ansia generalizzato secondo i criteri DSM-IV TR Asse I, con l'eccezione di comorbidità sociale / fobia specifica, o qualsiasi disturbo DSM-IV TR Asse II che compromettesse la conformità dello studio, l'uso di benzodiazepine nei primi 14 giorni, pazienti a grave rischio di danno per sé o per altri, pazienti con storia di alcool o qualsiasi abuso di sostanze psicoattive o di dipendenza negli ultimi sei mesi, pazienti con esame delle urine positivo per le sostanze d'abuso, uso eccessivo di caffeina, assunzione di farmaci per il sistema nervoso centrale nei precedenti 7 giorni, o inibitori della monoamino-ossidasi o fluoxetina entro i 30 giorni precedenti, e tutti coloro che avrebbero dovuto utilizzare un IMAO durante lo studio o entro 5 giorni dalla sospensione del farmaco in studio.

Questo è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a dosaggio flessibile, e a gruppi paralleli che consisteva di 3 periodi di studio: periodo di screening/washout (fino a 30 giorni), 10 settimane di terapia, e 2 settimane di interruzione graduale del trattamento. Sono state eseguite delle visite alle settimane 2, 4, 7, e 10.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1: 1) al trattamento orale con duloxetina o placebo una volta al giorno. I pazienti assegnati al trattamento con duloxetina hanno iniziato con una dose di 30 mg/die per 2 settimane; poi, la dose è stata aumentata a 60 mg per decisione dell'investigatore per aumentare l'efficacia o se il punteggio nella scala CGI-I era ≥ 3 .

L'aumento della dose è stato effettuato solo dopo le visite di follow-up se il paziente aveva ben tollerato la dose corrente. Gli incrementi di dose andavano da 60 a 90 mg e da 90 a 120 mg die. Se l'aumento di dosaggio non veniva tollerato, i pazienti hanno proseguito il trattamento con la dose precedente e non sono state consentite ulteriori variazioni per il resto dello studio.

Tutti i pazienti sono stati tenuti a mantenere una dose minima di 30 mg allo scopo di poter completare lo studio. Durante la fase di interruzione graduale del trattamento, i pazienti trattati con duloxetina 60 mg hanno ricevuto 30 mg/die per 1 settimana, seguita da placebo per la seconda settimana. I pazienti che assumevano duloxetina 90 o 120 mg hanno ricevuto 60 mg per 1 settimana, poi 30 mg per la seconda settimana. I pazienti trattati con duloxetina 30 mg o placebo hanno ricevuto placebo per entrambe le settimane.

La misura primaria di efficacia è stata la valutazione del punteggio totale nella Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). La HAM-A è stata scelta per valutare l'ansia perché è comunemente usata negli studi farmacologici ed era già stata utilizzata nei quattro precedenti studi su duloxetina e disturbo d'ansia generalizzato. Il questionario HAM-A è stato somministrato ad ogni visita e all'endpoint primario (settimana 10).

La risposta è stata definita come una riduzione del 50% rispetto al basale del punteggio HAM-A totale, e la remissione è stata definita come un punteggio totale HAM-A ≤ 7 .

La misura secondaria di efficacia è stata la Sheehan Disability Scale per il funzionamento globale che assegna un punteggio di riduzione di valore in tre ambiti di vita: lavoro, sociale, e la famiglia/management casa. Altre misure di efficacia includevano il fattore HAM-A di ansia psichica (somma delle voci che valutano l'umore ansioso, tensione, paure, insonnia, concentrazione, umore depresso, e comportamento durante il colloquio), il fattore HAM-A di ansia somatica (somma delle voci che valutano sintomi sensoriali somatici muscolari, cardiovascolari, respiratori, gastrointestinali, urogenitali e sintomi autonomici), i singoli elementi HAM-A per l'umore ansioso e tensione e le sottoscale HADS per ansia e depressione. Altri outcome secondari includevano il miglioramento dei sintomi valutati dalla CGI-I e da parte dei pazienti che utilizzano l'auto-valutazione Patient Global Impression of Improvement Scale. La qualità della vita è stata valutata tramite questionario Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form. Inoltre, i pazienti sono stati anche valutati per la presenza, la gravità e interferenza sintomi di dolore usando il Brief Inventory.

Sicurezza e tollerabilità sono state valutate attraverso la raccolta e il monitoraggio delle interruzioni del trattamento, della comparsa di eventi avversi imputabili alla terapia, eventi avversi gravi, segni vitali, analisi di laboratorio e ECG. Inoltre, sono state valutate eventuali perdite di equilibrio con cadute e le circostanze/conseguenze associate ad esse. Infine, sono stati valutati eventuali comportamenti o ideazioni suicidarie usando la Columbia Suicide Severity Rating Scale.

Sono stati reclutati un totale di 291 pazienti di età media di 71,7 anni per il gruppo placebo (n=140) e 71,4 per i trattati con duloxetina (n=151). L'80% dei soggetti nel gruppo placebo ed il 75,5% dei soggetti del gruppo duloxetina erano donne.

I gruppi di trattamento non differivano significativamente per nessuna caratteristica o gravità della malattia al basale. Complessivamente l'83,2% dei pazienti aveva una o più condizioni mediche preesistenti stabili, la più comune delle quali è stata l'ipertensione (44,0%), e l'81,8% assumeva farmaci concomitanti. 115 pazienti trattati con duloxetina (76,2%) e 105 trattati con placebo (75,0%) hanno completato lo studio. Non ci sono state significative differenze tra duloxetina e placebo relativamente ai tassi di interruzione a causa di eventi avversi (9,9% vs 10,7%, rispettivamente, $P = 0,85$).

Nel corso dello studio, 48 pazienti (31,8%) nel braccio duloxetina non hanno avuto un incremento del dosaggio di 30 mg, 52 (34,4%) hanno avuto un incremento fino a 60 mg, in 36 soggetti (23,8%) il dosaggio è stato aumentato fino a 90 mg, e in 15 (9,9%) fino a 120 mg. Nel braccio placebo, 31 soggetti (22,1%) non hanno ricevuto un aumento di dose, 44 (31,4%) hanno avuto un incremento, a 28 soggetti (20,0%) è stata aumentata la dose 2 volte, e a 37 (26,4%) 3 volte. Non sono state riscontrate differenze significative tra i trattamenti per quanto riguarda gli aumenti di dosaggio.

I pazienti trattati con duloxetina rispetto al placebo presentavano un maggiore miglioramento dal basale all'endpoint sulla misura primaria di efficacia, il punteggio totale HAM-A (15,9 vs.11,7, $P < 0,001$). Le differenze tra i gruppi di trattamento sono state evidenziate a partire dalla settimana 4 e si sono mantenute fino alla fine della settimana 10.

Il trattamento con duloxetina rispetto al placebo è stato anche associato significativamente ad un maggiore miglioramento delle altre misure di ansia, depressione, qualità della vita, e del funzionamento complessivo. Il miglioramento significativo nel funzionamento globale, nelle attività sociali/tempo libero, e in famiglia/gestione domestica è iniziato dalla settimana 4 di trattamento con duloxetina fino alla fine dello studio.

Significativamente, più pazienti trattati con duloxetina rispetto al placebo presentavano punteggi CGI-I ≤ 2 (62,9% vs 45,0%, $P < 0,001$). Inoltre, i tassi di risposta erano significativamente più alti nel gruppo trattato con duloxetina rispetto al placebo (71,3% vs 45,5%, $P < 0,001$) così come lo erano i tassi di remissione (44,8% vs 29,5%, $P < 0,001$). Alla fine dello studio, significativamente più soggetti trattati con duloxetina rispetto ai pazienti trattati con placebo (74,6% vs 55,6%, $P = 0,001$) mostravano un miglioramento continuo, definito come una riduzione di almeno il 30% nel punteggio totale HAM-A per ogni visita.

71 soggetti (50,7%) nel gruppo trattato con duloxetina e 91 (60,3%) con placebo hanno riportato un evento avverso. Secchezza delle fauci, costipazione, sonnolenza e bocca asciutta si sono verificati con una frequenza nettamente superiore nei pazienti del gruppo duloxetina rispetto al placebo. 4 pazienti trattati con placebo (3,5 %) e 5 (4,4 %) dei pazienti trattati con duloxetina ($p = 0,75$) hanno riportato una caduta, ma non sono stati identificati corrispondenti episodi di ipotensione ortostatica dovuta al trattamento. Intenti suicidi imputabili al trattamento sono stati segnalati da 5 trattati con placebo (3,8 %) e 4 trattati con duloxetina (2,8 %, $P = 0,74$), ma non si sono avuti tentativi di suicidio. Nel gruppo duloxetina sono stati riportati 3 eventi avversi gravi: un paziente è stato ricoverato per circa 2 mesi dopo l'inizio del trattamento per angina pectoris, e dopo guarigione ha completato lo studio; un altro paziente con malattia cardiovascolare preesistente è stato ricoverato in ospedale dopo 6 giorni di trattamento e con diagnosi di crisi ipertensiva, guarito, ha poi interrotto lo studio. Ad un terzo paziente ricoverato a causa di diarrea dopo 68 giorni di trattamento è stata diagnosticata una grave occlusione intestinale ed è deceduto per complicazioni. Questi eventi non sono stati considerati dai ricercatori associati al trattamento con duloxetina o a qualsiasi procedura di protocollo. Non sono stati riportati eventi avversi gravi nel gruppo placebo, e le differenze tra i trattamenti non erano significative ($P = 0,25$).

L'incidenza di parametri di laboratorio anormali durante lo studio non era statisticamente significativamente differente tra i gruppi di trattamento. Alla fine dello studio, 6 pazienti trattati con duloxetina (4,4 %) presentavano livelli significativamente maggiori di AST/GOT rispetto al placebo (0 %, $P = 0,033$). Nel complesso, il livello medio di AST/GOT era inferiore a due volte il limite superiore normale, e non si sono avuti altri aumenti nei parametri di laboratorio. Tuttavia, un paziente trattato con duloxetina, con HBcAb-IgM positivo, presentava livelli di ALT elevati (54 IU/L), livelli 3 volte maggiori del limite superiore di normalità in più punti temporali, ma che successivamente sono diminuiti durante il trattamento con duloxetina.

Nessuna differenza significativa è stata osservata rispetto al basale nei 2 gruppi di trattamento nella pressione sistolica da seduto, nei segni vitali ortostatici, nei parametri ECG, o nel peso, mentre è emersa una differenza significativa tra duloxetina e placebo nella pressione diastolica (0,3 vs 1,7 mmHg ; P = 0,020) e nella frequenza del polso da seduto (1,8 vs 1,3 bpm ; P = 0,003) ma queste differenze non sono state considerate clinicamente significative.

Il trattamento con duloxetina è risultato efficace nel miglioramento dell'ansia e della funzionalità in pazienti anziani affetti da disturbo d'ansia generalizzato ed il profilo di sicurezza è risultato essere sovrapponibile a quello di studi precedenti.

Secondo gli autori, un punto di forza di questo studio è che i dati demografici dei pazienti erano confrontabili con studi epidemiologici negli anziani con disturbo d'ansia generalizzato, che allo stesso modo riportavano una maggiore preponderanza di donne e un'alta frequenza di patologie concomitanti (Mackenzie et al., 2011). Un'ulteriore forza è dovuta al fatto che sia i clinici che i pazienti hanno utilizzato hanno valutato la gravità della malattia ed è risultata una buona concordanza tra i risultati. Tuttavia, limite di questo studio è rappresentato dalla sua breve durata di 10 settimane che limita i risultati riguardanti efficacia e la sicurezza a lungo termine, poiché è noto che il disturbo d'ansia generalizzato è una malattia cronica. Inoltre, poiché comorbidità psichiatriche più comuni, come la depressione maggiore, sono stati escluse da questo studio, i risultati non possono estendersi a tutti i pazienti che sono ≥ 65 anni di età. Inoltre, il design a dose flessibile non ha permesso il confronto definitivo delle dosi di duloxetina, perché l'aumento è stata basata sia sull'efficacia che sulla tollerabilità.

Parole chiave: duloxetina, disturbo d'ansia generalizzato, studio randomizzato, controllato da placebo, in doppio cieco.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Alaka KJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; DOI: 10.1002/gps.4088.

^a*criteri DSM-IV-TR. Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) è uno strumento di diagnosi descrittiva dei disturbi mentali. Il suo approccio è quello di applicare la relativa stabilità dell'analisi descrittiva dei sintomi di patologie mediche all'universo dei disturbi mentali. DSM-IV è la quarta revisione di un lavoro di ricerca di consenso di mezzo secolo da parte dell'American Psychiatric Association. Il DSM segue un sistema multiassiale: divide i disturbi in cinque assi, così ripartiti:*

- ASSE I: disturbi clinici, caratterizzati dalla proprietà di essere temporanei o comunque non "strutturali" e altre alterazioni che possono essere oggetto di attenzione clinica; disturbi clinici che possono essere riconducibili non solo al cervello e al sistema nervoso, ma anche a qualsiasi condizione clinica significativa che il soggetto può avere;
- ASSE II: disturbi di personalità e ritardo mentale. Disturbi stabili, strutturali e difficilmente restituibili ad una condizione "pre-morbosa"; generalmente, ma non necessariamente, si accompagnano a un disturbo di Asse I, cui fanno da contesto. Questo asse è divisa in sottoparagrafi corrispondenti ai diversi disturbi di personalità.
- ASSE III: condizioni mediche acute e disordini fisici
- ASSE IV: condizioni psicosociali e ambientali che contribuiscono al disordine
- ASSE V: valutazioni globali del funzionamento

^b*CGI Clinical Global Impression of Severity of Illness: è una scala a 7 punti che richiede al medico di valutare la gravità della malattia del paziente al momento della valutazione, rispetto alla passata esperienza del clinico con pazienti che hanno la stessa diagnosi. Considerando l'esperienza clinica complessiva, viene valutata la gravità della malattia mentale al momento del voto: 1, normale, non affatto male; 2, malati mentali borderline; 3, leggermente malato; 4, moderatamente malato; 5, marcatamente malato; 6, gravemente malato; 7, molto malato.*

^c*CAS (Covi anxiety scale): è una scala composta da 3 soli item che valutano, con un punteggio che va da 0 a 5, ciò che riferisce verbalmente il paziente (come le paure, la sensazione di tremore interno, di nervosismo), il comportamento obiettivo (come il sobbalzare, il mostrare un atteggiamento di*

apprensione o di paura) ed i sintomi somatici dell'ansia (come palpitazioni, sudorazione, vampate di calore, arrossire, polipnea).

^dRDS (Raskin depression scale): è una scala di valutazione utilizzata per identificare e misurare il cambiamento dei sintomi depressivi. Le valutazioni sulla gravità dei sintomi dei pazienti vengono fatte su scale a 5 punti in 3 aree: rapporti verbali, comportamenti e sintomi secondari della depressione.

^eHADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) è una scala molto semplice, composta da 14 item che esplorano sia l'ansia generalizzata che la depressione, mantenendo divisi i due punteggi. La caratteristica principale della scala è che esclude dalla valutazione la sintomatologia somatica concentrando invece l'attenzione, per la depressione, sulla riduzione delle capacità edoniche, considerate gli indicatori più sensibili di questo disturbo.

Trattamento della dipendenza alcolica con gabapentin, uno studio clinico randomizzato

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

I farmaci approvati per la dipendenza alcolica, negli USA sono prescritti a meno del 9% dei pazienti per cui sono indicati. Gabapentin è approvato per il trattamento dell'epilessia e del dolore neuropatico. Si pensa che agisca bloccando una specifica sub-unità $\alpha 2$ -d dei canali del calcio a livello pre-sinaptico, modulando indirettamente la neurotrasmissione gabaergica. Il farmaco normalizza l'attivazione indotta dal GABA a livello dell'amigdala, associata con l'astinenza da alcol. Precedenti studi hanno mostrato potenziale efficacia e sicurezza in pazienti dipendenti dalla sostanza, ma le conclusioni erano limitate dalla scarsa numerosità campionaria, da questioni metodologiche o di dosaggio.

Lo scopo dello studio era determinare se gabapentin aumenta i tassi di sobrietà sostenuta e astensione dal consumo alcolico eccessivo, e riduce insonnia, disforia e craving correlati all'alcol, in modo dose-dipendente.

È uno studio monocentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, condotto tra il 2004 e il 2010 nel The Scripps Research Institute, di La Jolla, California (USA). I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 ad assumere gabapentin (capsule da 300 mg) per os 900 mg/die, 1800 mg/die o placebo, e sono stati loro forniti 20 minuti/settimana di *counseling* per aumentare la motivazione, l'astensione dal consumo di alcol, e la *compliance* alla terapia. All'inizio dello studio sono stati incoraggiati a partecipare a gruppi di auto-aiuto o terapie psicosociali. La titolazione di gabapentin è avvenuta combinando capsule di farmaco e placebo fino a raggiungere la dose stabilita il giorno 4 per quella da 900 mg e il giorno 6 per quella da 1800 mg. I partecipanti hanno assunto il trattamento assegnato fino alla settimana 11, e in seguito la dose è stata scalata sostituendo una capsula di gabapentin con una di placebo ogni giorno, finché tutti i partecipanti ricevevano solo placebo alla fine della settimana 12.

Sono stati inclusi soggetti di età >18 anni, che rispondevano ai criteri DSM-IV per dipendenza alcolica, sobri da almeno 3 giorni prima della randomizzazione. I criteri di esclusione erano: rischio significativo di sindrome di astinenza, basato su un punteggio >9 alla Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar)*; sobrietà > 1 mese; dipendenza da altre sostanze oltre l'alcol, nicotina esclusa; un test delle urine positivo per benzodiazepine, cocaina, metanfetamina, tetraidrocannabinolo, metadone o oppiacei; disturbi medici o psichiatrici clinicamente rilevanti; terapia con farmaci che potevano influire sugli outcome dello studio; trattamento imposto dall'autorità giudiziaria. Alla randomizzazione sono stati eseguiti: elettrocardiogramma, test di gravidanza, emocromo con formula, esami ematochimici, analisi urine, esame obiettivo. Le visite per lo studio sono state effettuate settimanalmente nella fase in doppio cieco, e poi alle settimane 13 e 24 post-trattamento, e includevano la valutazione di consumo di alcol, *craving*, umore, sonno e analisi di sicurezza. I dati sul consumo alcolico erano ottenuti con il Timeline Followback Interview** ed erano validati da determinazioni settimanali dell'analisi dell'espriato, mensili dei valori di γ -GT e da report informativi collaterali. Una bevanda alcolica standard era definita dal contenuto assoluto di 14 grammi di etanolo. Un

consumo eccessivo era definito dall'assunzione di ≥ 4 bevande alcoliche al giorno per le donne e ≥ 5 per gli uomini. Il desiderio di consumare alcol è stato valutato mediante l'Alcohol Craving Questionnaire-Short Form,⁵ l'umore con il Beck Depression Inventory II, e i disturbi del sonno tramite il Pittsburgh Sleep Quality Index, modificato per la somministrazione settimanale. Le valutazioni di sicurezza includevano i segni vitali, il Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry (SAFTEE-GI) e i test delle urine per sostanze d'abuso.

Gli *endpoint* co-primari erano il tasso di sobrietà completa e quello di astensione dal consumo alcolico eccessivo. Come *end-point* primari di supporto sono stati inclusi il numero di bevande alcoliche consumate/settimana e la frequenza di eccessivo consumo, espresso in giorni/settimana; inoltre, è stata riportata la variazione della γ -GT, che è considerata un biomarker di riduzione del consumo alcolico. Gli *endpoint* secondari erano le modifiche dell'umore, del sonno e del *craving*, durante le 12 settimane.

Sono stati arruolati 150 pazienti (49 nel gruppo placebo, 54 nel gabapentin 900 mg e 47 nel gabapentin 1800 mg). Le caratteristiche demografiche e cliniche, il tempo medio in studio (9.1 ± 3.8 settimane; $P=0.52$), il tasso di completamento dello studio (85/150 pazienti; $P=0.46$) e la ragione per l'interruzione dello stesso ($P=0.83$) non differivano tra i gruppi di trattamento. Il tasso medio di compliance, definito dal numero di compresse assunte rispetto a quelle prescritte durante la partecipazione allo studio, era 96.2%, senza differenze tra i gruppi ($P=0.79$). La capacità di identificare il trattamento che era stato assunto, quando richiesto al termine dello studio, era simile (59% per gabapentin e 45% per placebo; $P=0.21$).

Gabapentin ha migliorato significativamente i tassi di sobrietà sostenuta (gruppo 900 mg/die: 11.1% [95%IC, 5.2%-22.2%]; gruppo 1800 mg/die: 17.0% [95% IC, 8.9%-30.1%]; placebo: 4.1% [95%IC, 1.1%-13.7%]; $P=0.04$; per la dose 1800 mg: number needed to treat [NNT] = 8 [95% IC, 6- ∞] e odd ratio, OR=4.8 [95% IC, 0.9-35.0]) e astensione dal consumo alcolico eccessivo (900 mg: 29.6% [95% IC, 19.1%-42.8%]; 1800 mg: 44.7% [95% IC, 31.4%-58.8%]; placebo: 22.5% [95% IC, 13.6%-37.2%]; $P=0.02$; per la dose 1800 mg: NNT=5 [95% IC, 3-78] e OR=2.8 [95% IC, 1.1-7.5]), rispetto a placebo. Il farmaco ha mostrato anche riduzione dose-lineare nel numero medio di giorni di consumo eccessivo a settimana ($t=-13.12$; $P < 0.001$; gruppo 900 mg: -1.8 [95% IC, -2.2 -2.3]; $t=-7.22$; $P < 0.001$; gruppo 1800 mg: -2.0 [95% IC, -2.5 -1.5]; $t=-8.14$; $P < 0.001$) e del numero di bevande alcoliche consumate a settimana ($t=-5.32$; $P < 0.001$; gruppo 900 mg: -2.2 [95% IC, -5.3 1.0]; $t=-1.30$; $P=0.20$; gruppo 1800 mg: -6.7 [95% IC, -9.8 -3.5]; $t=-4.13$; $P < 0.001$). Gabapentin aveva anche un effetto dose-lineare nella riduzione dei valori di γ GT, espressi in forma logaritmica ($F^2=4.41$; $P=0.02$). Gli *outcome* del consumo alcolico sono stati valutati nei 65 pazienti che hanno completato lo studio di 12 settimane e il follow-up di 24 settimane. Una significativa linearità degli effetti rispetto alla dose era mantenuta a 24 settimane per il tasso di sobrietà completa ($\chi_1^2=4.73$; $P=0.02$), il numero di bevande alcoliche consumate a settimana ($t=-2.01$; $P=0.04$), e il numero di giorni/settimana di consumo alcolico eccessivo ($t=-3.09$; $P=0.002$), con un trend non significativo per il tasso di astensione dal consumo eccessivo ($\chi_1^2=6.43$; $P=0.06$). L'effetto dose-lineare del farmaco è stato inoltre dimostrato sul miglioramento dell'umore ($F^2=7.37$; $P=0.001$; gabapentin 1800 mg vs placebo: -1.1 [95% IC, -2.0 -0.3]; $t=-2.57$; $P=0.01$), del sonno ($F^2=136$; $P < 0.001$; gabapentin 1800 mg vs placebo: -1.5 [95% IC, -2.1 -0.8]; $t=-4.46$; $P < 0.001$) e sulla riduzione del craving ($F^2=3.56$; $P=0.03$; gabapentin 1800 mg vs placebo: -6.8 [95% IC, -1.5-12.1]; $t=-2.52$; $P=0.01$).

Gabapentin è stato ben tollerato. Non si sono verificati decessi o eventi avversi gravi correlati al farmaco. Nove partecipanti hanno interrotto lo studio per gli eventi avversi; di questi, 5 sono stati considerati correlati al farmaco: cefalea ($n=2$, gruppo 900 mg), fatigue ($n=2$, 1 nel gruppo 900 mg e 1 nel gruppo 1800 mg), euforia ($n=1$, gruppo placebo). Non c'erano differenze tra i gruppi nel tipo (fatigue 23%, insonnia 18%, cefalea 14%), nel numero (media 1.98 ± 2.14 ; $P=0.53$) e nella gravità (1.72 ± 1.14 ; 1=lievi, 2=moderati; $P=0.63$) degli eventi riportati. Tutti gli eventi correlati alla terapia si sono risolti entro una settimana dalla sospensione. Non sono state riportate differenze tra gruppi relative a peso corporeo, segni vitali, analisi delle urine ed esami ematochimici. Non c'era evidenza di abuso o sostituzione del trattamento. Dei 1242 test delle urine analizzati, 27 (2%) sono risultati positivi per altre sostanze d'abuso, principalmente marijuana, e per farmaci prescritti. Cinque soggetti hanno seguito un trattamento psico-sociale individuale e 9 hanno partecipato alle riunioni degli Alcolisti Anonimi (AA). I pazienti che sono rimasti completamente sobri durante lo studio hanno partecipato a meno riunioni degli AA rispetto agli altri (41 vs 89 riunioni; $P=0.01$). Non

c'era evidenza di ricaduta nella dipendenza alcolica, craving o disforia, alla riduzione della dose di gabapentin.

Le limitazioni dello studio sono l'elevata percentuale di *dropout*, sebbene compatibile con i dati riportati in letteratura nei pazienti dipendenti da sostanze, e il fatto che sia monocentrico e che quindi risulta difficile generalizzare i risultati ad altri setting e popolazioni. Studi futuri dovrebbero valutare l'efficacia di gabapentin in altri disturbi da uso di sostanze.

Gabapentin, in particolare alla dose di 1800 mg/die, era efficace nel trattamento della dipendenza alcolica e dei sintomi correlati a ricaduta, quali insonnia, disforia e craving, con un buon profilo di sicurezza. Il farmaco è ben conosciuto e viene usato per altre indicazioni dai medici di medicina generale, che quindi potrebbero prescriberlo con una certa dimestichezza per la dipendenza alcolica, a differenza di altri trattamenti approvati, che sono prerogativa di un numero limitato di specialisti.

Parole chiave: gabapentin, dipendenza alcolica, RCT.

Riferimento bibliografico: Mason BJ et al. Gabapentin Treatment for Alcohol Dependence. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2014; 174(1): 70-77.

Conflitti di interesse: un autore collabora con Aziende Farmaceutiche.

Note

**Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised* è una scala per il monitoraggio di 10 sintomi di astinenza alcolica: agitazione, ansia, cefalea, nausea e vomito, sudorazione, tremore, alterazioni percettive (tattili, visive e uditive), annebbiamento del sensorio.

***Timeline Followback Interview* con questo metodo si chiede al paziente, calendario alla mano, di ricordare il consumo alcolico in un determinato periodo, giorno per giorno.

§*Alcohol Craving Questionnaire-Short Form* è costituito da una serie di domande che riguardano 4 aspetti: l'urgenza e il desiderio di bere, l'intenzione di assumere alcol, l'anticipazione di outcome positivo e l'anticipazione del sollievo dall'astinenza.

Beck Depression Inventory II è uno strumento di auto-valutazione della gravità della depressione, costituito da 21 item. Restituisce un punteggio totale e due punteggi relativi alle aree somatico-affettiva e cognitiva. Il test è stato sviluppato come indicatore della presenza e dell'intensità dei sintomi depressivi nelle ultime due settimane.

Pittsburgh Sleep Quality Index strumento utilizzato per valutare la qualità e regolarità del sonno: misura diversi domini, come qualità soggettiva del sonno, efficienza, latenza, durata, disturbi, utilizzo di farmaci, disfunzioni diurne.

Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry questionario che indaga sui sintomi in corso di trattamento.

Effetti e tollerabilità dello zenzero per il trattamento della nausea e vomito in gravidanza: revisione sistematica e metanalisi

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'80-90% delle gestanti manifestano nausea e vomito, solitamente nelle prime settimane di gravidanza. Il fatto che l'esposizione a farmaci convenzionali, indicati per il trattamento di tali sintomi, potrebbe determinare effetti tossici per il feto fa sì che tale disagio rimanga "scoperto" dal punto di vista terapeutico. Tuttavia, la nausea e il vomito possono persistere fino alla 20esima settimana di gravidanza (15-30% delle donne in gravidanza) o manifestarsi con un'intensità tale da determinare disidratazione e squilibri elettrolitici, configurandosi in tal caso, come iperemesi gravidica, condizione che può mettere in pericolo di vita sia il feto che la madre. Lo zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe) è una droga officinale largamente utilizzata proprio per il trattamento di nausea, vomito, cinetosi e indigestione; tuttavia, nonostante il largo utilizzo, non vi è una chiara posizione da parte della comunità scientifica.

Con lo scopo di meglio definire il profilo di efficacia e tollerabilità dello zenzero utilizzato per il trattamento della nausea e del vomito in gravidanza è stata condotta una revisione sistematica della letteratura scientifica.

Sono stati selezionati RCT in cieco ed in aperto, con e senza placebo, pubblicati in lingua inglese e condotti su donne in gravidanza con nausea e vomito.

Sono state prese in considerazione tutte le formulazioni orali di zenzero (radici fresche ed essiccate, polvere, compresse, capsule, estratti liquidi e infusi) confrontate o con placebo o altre alternative terapeutiche. Due revisori, in maniera indipendente, hanno valutato il rischio di distorsione in ogni studio selezionato con il metodo adottato dalla Cochrane Collaboration (risk of bias). In particolare, è stata valutata la generazione delle sequenze di allocazione casuale, la cecità dello studio, la completezza dei dati di esito ed altri potenziali elementi che possono influenzare la validità di un RCT. Gli esiti dicotomici (eventi avversi, nausea e vomito) sono stati espressi come rischio relativo (RR) con un intervallo di confidenza (IC) al 95%. Le variabili continue, come l'entità dei sintomi espressi in punteggi, sono state espresse come differenza media (DM) con un intervallo di confidenza (IC) al 95%. L'eterogeneità è stata valutata sia con il *forest plot* sia con il test del Chi². L'eterogeneità dei dati è stata espressa anche attraverso il test I² statistic in cui il valore 0% sta ad indicare l'assenza di eterogeneità.

Per le variabili dicotomiche è stato, poi, utilizzato il metodo metanalitico di Mantel-Haenszel (M-H) e per quelle continue quello della varianza-inversa. E' stata, inoltre, pianificata un'analisi di sensibilità in cui sono stati considerati i diversi dosaggi [basso (<1500 mg zenzero/giorno) vs. alto (≥ 1500 mg zenzero/giorno)] e le diverse durate di trattamento [breve (<7 giorni) vs. prolungato (≥7 giorni)]. Sono stati identificati 302 *abstract*; di questi, 117 sono risultati duplicati di altri studi e, pertanto, sono stati esclusi; 131 studi non rispondevano ai criteri della selezione (tipologia dello studio, terapia farmacologica, popolazione, tipologia di ricerca) e, pertanto, sono stati esclusi così come altri 173. Sono stati, quindi, selezionati 12 RCTs, di cui 11 a gruppi paralleli e 1 di tipologia *cross-over*, condotti dal 1991 al 2011, per un totale di 1278 pazienti arruolate. Dei 12 studi considerati, 11 hanno arruolato donne con emesi gravidica, mentre 1 studio ha arruolato donne con iperemesi gravidica. In tutti gli studi considerati è stato somministrato zenzero nelle seguenti formulazioni orali: capsule (n=8 studi; 66,7%; 1000-1950 mg/die), biscotto (n=1; 8,3%; 2500 mg/die), sciroppo (n=1; 8,3%; 1000 mg/die), estratto in capsule (n=1; 8,3%; 1000 mg/die), essenza (n=1; 8,3%; 1000 mg/die). In 7 RCT l'efficacia dello zenzero è stata valutata vs placebo; nei restanti, lo zenzero è stato confrontato con vitamina B6 (n=4; 30-40-70 mg/die), metoclopramide (n=1; 30 mg/die) e dimenidrinato (n=1; 100 mg/die). Gli esiti valutati sono stati la gravità della nausea e l'incidenza del vomito; nello specifico, 6 studi hanno valutato il primo esito attraverso una scala visiva analogica (*visual analogue scale - VAS*)* di 0-10 cm, mentre l'incidenza del vomito è stata riportata dalle pazienti; in un RCT la valutazione degli esiti è stata effettuata attraverso una scala numerica a 10 item; 4 RCT hanno utilizzato la *Rhodes Index of Nausea and Vomiting*** e, infine, 1 RCT ha utilizzato una scala di punteggio a 4 item. La valutazione dell'efficacia del trattamento è stata effettuata attraverso i seguenti strumenti: *Likert scales****, *point-system instrument* e *Medical Outcome Survey (MOS) Short Form-36 Health Survey*. Al fine di valutare la qualità metodologica e consentire l'inserimento di dati nel programma *Revman 5*, per ciascuno degli RCT è stata completata la valutazione Cochrane "*risk of bias*"; solo uno studio è risultato privo di rischi di distorsione. Gli studi selezionati sono stati suddivisi in quattro gruppi in base al confronto: zenzero vs placebo, zenzero vs vitamina B6, zenzero vs dimenidrinato e zenzero vs metoclopramide. Zenzero vs placebo: in 2 studi lo zenzero è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre i sintomi della nausea (MD: 1,20; IC95%: 0,56-1,84; p=0,0002). Non è stata riscontrata un'eterogeneità significativa tra i due studi (Chi²=0,00; p=1,00; I²=0%), né tra il più alto (>1500 mg/die) o il più basso dosaggio (<1500 mg/die) relativamente al miglioramento dei sintomi della nausea (Chi²=0,00; p=1,00; I²=0%). In tali studi non è stata, tuttavia, confermata la superiorità dello zenzero vs placebo nel ridurre gli episodi di vomito (MD: 0,72; IC95%: -0,03 - 1,46; p=0,06). Tali studi hanno, inoltre, presentato una eterogeneità statisticamente significativa (Chi²=3,44; p=0,06; I²=71%). Uno studio ha evidenziato la superiorità dello zenzero vs placebo nel ridurre la gravità della nausea dal 2° al 5° giorno di trattamento (p=0,003) e nel migliorare la gravità del vomito (p=0,046). La superiorità dello zenzero rispetto al placebo non è stata, invece,

confermata in altri 2 studi in cui la droga officinale non è risultata in grado di ridurre i sintomi della nausea (RR: 2,00; IC95%: 0,77-1,59; $p=0,15$); considerando, poi, la diversa durata di trattamento (lunga o breve) non sono emerse differenze significative nel miglioramento dei sintomi della nausea. Infine, l'unico studio cross-over ha evidenziato un significativo miglioramento dei sintomi della nausea associato all'assunzione di zenzero rispetto al placebo (MD: 3,52; IC 95%: 0,27-6,77). Relativamente alla riduzione degli episodi di vomito, tutti e 7 gli studi hanno confermato l'efficacia dello zenzero rispetto al placebo anche se non è stato possibile raggruppare tutti i rispettivi risultati nella metanalisi. In particolare uno studio ha evidenziato un miglioramento della gravità del vomito durante i primi 5 giorni di trattamento; un altro ha rilevato la riduzione del 50% dell'incidenza di episodi di vomito vs il 9% osservato con il placebo. Infine, i risultati di un altro studio non hanno confermato l'efficacia dello zenzero nel ridurre il numero di donne in cui il vomito cessava dal 6° giorno di trattamento rispetto al placebo (RR: 3,33; IC95%: 0,91-12,26). Relativamente alla tollerabilità del trattamento, 4 studi hanno riportato che nessuna paziente ha manifestato un evento avverso nel corso del trattamento con lo zenzero; uno studio, invece, ha riportato un aborto spontaneo ed un altro richiesto dalla paziente; tuttavia tali risultati sono emersi dallo studio cross-over che per sua natura (le pazienti infatti hanno ricevuto entrambi i trattamenti) non consente di stimare l'effetto del trattamento. Per tutti gli altri eventi avversi riportati (reazioni allergiche, disidratazione, aborto spontaneo, disturbi addominali, diarrea, cefalea, peggioramento dei sintomi, sonnolenza e dispepsia) non sono risultate differenze statisticamente significative tra lo zenzero e il placebo. Zenzero vs vitamina B6: Dai risultati di due studi lo zenzero non è risultato superiore alla vitamina B6 nel ridurre i sintomi della nausea (MD: 0,34; IC95%: -1,52 - 2,20; $p=0,72$); è stata, inoltre, riscontrata una significativa eterogeneità tra i due studi ($\text{Chi}^2=10,64$; $p=0,001$; $I^2=91\%$) e differenze nei sottogruppi tra il più alto (>1500 mg/die) e il più basso dosaggio (<1500 mg/die) in funzione del miglioramento dei sintomi della nausea ($\text{Chi}^2=10,64$; $p=0,001$; $I^2=90,6\%$). In uno studio non sono stati evidenziati miglioramenti significativi dei sintomi della nausea con zenzero vs vitamina B6 (MD: -0,3; IC95%: -0,85-0,25). Infine, solo uno studio ha dimostrato la superiorità dello zenzero nel migliorare i sintomi di nausea e vomito vs vitamina B6 (MD: 0,70; IC95%: 0,20-1,20). Per quanto concerne, invece, la riduzione degli episodi di vomito, lo zenzero non è risultato superiore alla vitamina B6 in 3 studi (MD: -0,07; IC 95%: -0,48-0,35; $p=0,76$); è stata, inoltre, riscontrata una moderata eterogeneità tra i tre RCT ($\text{Chi}^2=3,58$; $p=0,17$; $I^2=44\%$). Non sono state riscontrate differenze significative nei sottogruppi tra il più alto (>1500 mg/die) e il più basso dosaggio (<1500 mg/die) in funzione della riduzione del numero degli episodi di vomito ($\text{Chi}^2=0,72$; $p=0,40$; $I^2=0\%$), così come nei sottogruppi tra la maggiore o minore durata di trattamento (≥ 7 giorni/ < 7 giorni) ($\text{Chi}^2=3,51$; $p=0,06$; $I^2=71,5\%$). Relativamente alla tollerabilità, in 2 studi nessuna paziente ha manifestato eventi avversi. Soltanto uno studio ha mostrato un rischio di insorgenza di eruttazione maggiore per lo zenzero rispetto alla vitamina B6 (RR: 27,18; IC95%: 1,63-453,06). Zenzero vs dimenidrinato: tale confronto è stato effettuato in un solo RCT che ha valutato la riduzione nel punteggio VAS nella fase post-terapeutica per differenza rispetto alla nausea al basale e la riduzione del numero di episodi di vomito. Per tale studio non è stato possibile valutare gli effetti terapeutici dei due trattamenti. Il dimenidrinato è risultato maggiormente associato a comparsa di sonnolenza rispetto allo zenzero (RR: 0,08; IC95%: 0,03-0,18). Zenzero vs metoclopramide: dai risultati dell'unico RCT che ha valutato l'efficacia dello zenzero vs metoclopramide, non sono state riscontrate differenze significative tra i trattamenti nel migliorare la gravità della nausea ($p=0,683$) e ridurre gli episodi di vomito ($p=0,718$).

I risultati della revisione hanno confermato la superiorità del trattamento a base di zenzero vs placebo nel ridurre l'intensità della nausea e, in generale, della nausea e del vomito in gravidanza. Tuttavia, anche se 3 dei 7 studi hanno confermato singolarmente la superiorità dello zenzero vs placebo nel ridurre gli episodi di vomito, i relativi risultati raggruppati ed analizzati nella metanalisi hanno, al contrario, dimostrato che il trattamento in studio non è superiore al placebo. Negli RCT in cui lo zenzero è stato confrontato con vitamina B6 il trattamento in studio non è risultato superiore a quello di confronto nel ridurre gli episodi di vomito. Infine la valutazione della tollerabilità ha evidenziato che lo zenzero aumenta il rischio di eruttazione rispetto alla vitamina B6 ed è associato ad un'incidenza minore di sonnolenza rispetto al dimenidrinato.

Numerosi studi clinici, molti dei quali inclusi nella presente revisione, hanno valutato e confermato l'efficacia dello zenzero nel trattamento della nausea e del vomito in gravidanza; pertanto, alla luce di quanto riscontrato, lo zenzero potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica ben tollerata ed efficace per il trattamento di tale condizione. Il meccanismo proposto a supporto di tali evidenze risiederebbe nell'aumento della motilità gastrica mediata dallo zenzero; l'aumentata motilità, infatti, velocizzerebbe lo svuotamento gastrico e di conseguenza determinerebbe l'aumento del tempo di transito gastro-intestinale riducendo, quindi, la sensazione di nausea. Sebbene i risultati della revisione abbiano fornito importanti informazioni sul profilo rischio/beneficio dello zenzero, sono necessari ulteriori RCT al fine di confermare e meglio delineare l'efficacia terapeutica dello zenzero.

Note

* *Scala analogica visiva*: è la rappresentazione visiva dell'ampiezza del dolore che un paziente crede di avvertire.

** *Scala Rhodes Index*: attraverso un punteggio, valuta il numero di episodi di vomito giornalieri, l'entità del vomito, della nausea e dei conati di vomito, nonché la sofferenza associata a tali condizioni.

*** *Likert Scale*: è una tecnica per la misura dell'atteggiamento; consiste principalmente nel mettere a punto un certo numero di affermazioni (definite item) che esprimono un atteggiamento positivo o negativo di un soggetto rispetto ad uno specifico oggetto.

Riferimento bibliografico

Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014 Mar 19;13(1):20.

Effetti dell'immediata riduzione della pressione arteriosa sulla mortalità e disabilità maggiore nei pazienti con ictus ischemico acuto: studio CATIS

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

Nonostante sia stato dimostrato un beneficio della riduzione della pressione arteriosa sulla prevenzione primaria e secondaria dell'ictus, risulta poco chiaro l'effetto del trattamento antipertensivo nei pazienti con ictus ischemico acuto.

Lo studio *China Antihypertensive Trial in acute Ischemic Stroke (CATIS)*, è stato condotto per valutare se la riduzione moderata della pressione arteriosa entro 48 ore dall'insorgenza di un ictus ischemico acuto potrebbe ridurre la mortalità e la disabilità maggiore a 14 giorni dall'evento acuto o al momento della dimissione ospedaliera. Inoltre sono stati valutati gli effetti del trattamento antipertensivo durante la fase acuta dell'ictus ischemico sulla mortalità, sulla disabilità maggiore e sugli eventi vascolari a 3 mesi di follow-up.

Lo studio CATIS, multicentrico, randomizzato, in singolo cieco, con endpoints in cieco, è stato condotto in 26 ospedali cinesi. Tra agosto 2009 e maggio 2013, sono stati reclutati 4071 pazienti con età ≥ 22 anni e ictus ischemico confermato da tomografia computerizzata o risonanza magnetica entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, associato ad elevati valori di pressione arteriosa sistolica (140-220 mmHg). Sono stati esclusi dall'analisi, i pazienti con pressione arteriosa $\geq 220/120$ mmHg (in quanto le linee guida raccomandano il trattamento con farmaci antipertensivi in tali pazienti), quelli con grave insufficienza cardiaca, infarto miocardico acuto o angina instabile, fibrillazione atriale, dissezione aortica, stenosi cerebrovascolare o ipertensione resistente, quelli in stato di coma profondo e quelli trattati con terapia trombolitica intravenosa al basale. Lo studio ha valutato se un trattamento antipertensivo che riduce la pressione sistolica almeno del 10-25% entro le prime 24 ore dalla randomizzazione, ottenendo una pressione $< 140/90$ mmHg entro 7 giorni e mantenendo questi valori durante il periodo di ricovero, poteva ridurre gli esiti clinici avversi in confronto al gruppo di controllo che non riceveva trattamento. Lo studio è stato disegnato per testare la riduzione della pressione ematica piuttosto che l'efficacia di un farmaco antiipertensivo specifico. Pertanto diversi antiipertensivi che comprendevano ACE-inibitori (enalapril in prima linea), calcio antagonisti (seconda linea) e diuretici (terza linea) potevano essere usati

individualmente o in combinazione nel gruppo di intervento per ottenere la riduzione pressoria desiderata secondo un algoritmo pre-specificato di trattamento. I pazienti del gruppo di controllo sospendevano i farmaci antipertensivi che stavano assumendo come terapia domiciliare e, in seguito alla dimissione ospedaliera, i pazienti di entrambi i gruppi ricevevano farmaci antipertensivi secondo quanto prescritto dalle linee guida. Le caratteristiche demografiche e la storia medica di ciascun paziente sono state registrate al momento dell'arruolamento. La gravità dell'ictus è stata valutata utilizzando la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS; punteggio da 0 a 42 – punteggi elevati indicano un deficit neurologico maggiore) al basale, a 14 giorni o alla dimissione ospedaliera ed a 3 mesi di follow-up post-trattamento. Dopo la randomizzazione, sono stati ottenuti 3 valori pressori ogni 2 ore per le prime 24 ore, ogni 4 ore durante il secondo e terzo giorno di ricovero e 3 volte al giorno fino alla dimissione ospedaliera o al decesso. L'esito primario era un composito di morte entro 14 giorni dalla randomizzazione e disabilità maggiore a 14 giorni o alla dimissione ospedaliera. L'esito secondario era un composito di tutte le cause di mortalità e disabilità maggiore a 3 mesi di follow-up. La disabilità maggiore è stata definita come un punteggio da 3 a 5 del *Rankin Scale* modificata, a 14 giorni e 3 mesi dopo la randomizzazione. I punteggi variano da 0 a 6 con punteggio 0 indicante l'assenza di sintomi, 5 grave disabilità e 6 il decesso. Altri esiti secondari includevano eventi vascolari, ictus fatale ricorrente e non fatale e tutte le cause di mortalità valutate a 3 mesi di follow-up.

Dei 22230 pazienti valutati, 4071 sono risultati idonei alla randomizzazione. La metà circa dei pazienti (n=2038; età media: 62,1;maschi: n=1317; assunzione di farmaci antipertensivi al momento del ricovero: n=1014; affetti da ictus ischemico di tipo trombotico: n=1575) è stata randomizzata a ricevere terapia antipertensiva, mentre i restanti (n=2.033; età media 61,8;maschi 1287; assunzione di farmaci antipertensivi al momento del ricovero: n=983; affetti da ictus ischemico di tipo trombotico: n=1595) sono stati assegnati al gruppo di controllo. Nelle prime 24 ore dopo la randomizzazione è stata registrata una riduzione media nei valori di pressione sistolica da 166,7 mmHg a 144,7 mmHg (-12,7 %) nel gruppo di trattamento e da 165,6 a 152,9 mmHg (-7,2%) nel gruppo di controllo (differenza: -5,5% [95% CI -4,9 a -6,1%]; differenza assoluta: -9.1 mm Hg [95% CI -10,2 a -8,1] p<0.001). A 7 giorni dalla randomizzazione i valori medi di pressione arteriosa sistolica erano 137,3 mmHg nel gruppo di trattamento e 146,5 mmHg nel gruppo di controllo (differenza -9,3 mm Hg [95% CI -10,1 a -8,4] p<0.001). L'incidenza dell'endpoint primario non è stata differente tra i gruppi: 683 eventi (trattamento antipertensivo) vs 681 eventi (controllo), [odds ratio (OR), 1.00 (95% CI 0,88 -1,14);p=0,98] a 14 giorni o alla dimissione ospedaliera e nessuna differenza statisticamente significativa è stata registrata per quanto riguarda l'endpoint composito secondario di morte e grave disabilità a 3 mesi di follow-up: 500 eventi nel gruppo di trattamento vs 502 eventi in quello di controllo [OR 0.99 (95% CI 0,86-1,15);p=0.93]. La mediana dei punteggi *Rankin Scale* non è risultata statisticamente differente tra i due gruppi di trattamento.

I risultati di questo studio suggeriscono che la decisione di ridurre la pressione arteriosa con farmaci antipertensivi nei pazienti con ictus ischemico acuto, non migliora o peggiora l'esito dell'ictus e perciò dovrebbero essere somministrati in base al giudizio clinico individuale. Al momento i dati provenienti da studi clinici, sono limitati. Questo è il primo studio randomizzato ad avere una sufficiente potenza statistica per valutare l'effetto della riduzione immediata della pressione arteriosa sugli esiti clinici avversi nei pazienti con ictus ischemico acuto, minimizzando così la probabilità di risultati falsi-negativi. Inoltre, questa analisi ha valutato una strategia di trattamento antipertensiva utilizzando un singolo farmaco o una combinazione di più farmaci per ottenere livelli di pressione target durante l'ospedalizzazione. L'analisi suggerisce che il trattamento antipertensivo non riduce o aumenta la mortalità o disabilità maggiore nei pazienti con ictus ischemico acuto. Questo studio presenta alcuni limiti: 1- sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con ictus ischemico acuto e pressione arteriosa \geq 220/120 mmHg e perciò i risultati non possono essere applicati a questo tipo di pazienti; 2-i risultati dello studio sono applicabili alla maggior parte dei pazienti che non riceveva terapia trombolitica intravenosa al basale; 3-i pazienti inclusi nello studio avevano un punteggio mediano di NIHSS inferiore a 4 in confronto a 7 osservato nei dati del registro nazionale cinese e questo potrebbe essere il risultato dell'interazione non significativa tra il punteggio NIHSS e la riduzione di pressione; 4- nell'analisi non sono stati effettuati esami neurologici e risonanza entro le prime 24 ore di riduzione della pressione che invece potevano fornire indicatori precoci

per identificare sottogruppi di pazienti che potevano trarre beneficio o meno dalla riduzione della pressione arteriosa; 5- lo studio è stato condotto esclusivamente in pazienti cinesi e la valutazione dell'ictus acuto potrebbe non trovare corrispondenza in altre popolazioni.

Questo studio ha dimostrato che diminuire la pressione arteriosa in pazienti con ictus ischemico acuto, non riduce il rischio di morte e di grave disabilità a 14 giorni o alla dimissione ospedaliera, rispetto a coloro a cui viene sospesa la terapia antiipertensiva

Parole chiave: riduzione pressione arteriosa, ictus ischemico acuto, RCT.

Conflitto di interessi: gli autori non dichiaro conflitti di interessi inerenti lo studio. Lo studio è stato finanziato da Tulane University, fondazione privata Collins C. Diboll, Soochow University, Project of Priority Academic Programme Development of Jiangsu Higher Education Institutions (China) e la National Science Foundation of China.

Riferimenti bibliografici

He J et al. *Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in Patients With Acute Ischemic Stroke. The CATIS Randomized Clinical Trial.* JAMA 2014;311:479-89.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Differenze e similitudini nell'iter registrativo di Dispositivi Medici e Farmaci

A cura del Dott. Dario Botti

I farmaci e i dispositivi medici seguono un iter registrativo diverso, cosa non nota a tutti gli operatori sanitari. A causa dei recenti *recall* di dispositivi medici difettosi avvenuti in UE e negli USA, come le protesi mammarie PIP e le protesi per anca metal-on-metal, il processo di registrazione per i DM ha attirato un'attenzione crescente da parte del comparto Sanità: nonostante i farmaci e i dispositivi medici siano entrambi sotto l'egida della legislazione Europea, il processo regolatorio si è evoluto in maniera differente e qualcuno ha suggerito che il processo di registrazione dei farmaci venga applicato anche ai DM.

Il presente articolo ha lo scopo di valutare ed evidenziare le differenze e le similitudini nei processi registrativi di farmaci e dispositivi medici.

Il *Medicines Act* è stato sviluppato nel 1968 nel Regno Unito e ha trovato ampia diffusione nell'Unione Europea nel 1973, a seguito dell'annessione di Londra alla Comunità Europea. Un farmaco, per essere introdotto in commercio, deve superare tre diverse fasi di autorizzazione, a seguito della presentazione di trial clinici che possono coinvolgere più fasi. Il percorso di autorizzazione negli altri Stati Membri implica Procedure Centralizzate, Nazionali, di Mutuo Riconoscimento o Decentrate. Alcuni Eventi Avversi ai Farmaci (ADR) vengono descritti direttamente durante gli Studi Clinici per l'autorizzazione del farmaco, ma la vera vigilanza avviene all'atto della commercializzazione dello stesso, a causa di una più ampia popolazione che viene a contatto con la nuova molecola.

I dispositivi medici coprono, per definizione, un'ampia gamma di prodotti utilizzati in un altrettanto ampio *setting* di diagnostica, prevenzione, monitoraggio e trattamento per malattia e disabilità. È stato calcolato che sono presenti in commercio più di 500.000 diversi tipi di dispositivi medici, classificati di classe I (a basso rischio), classe IIa/IIb (a medio rischio), classe III (alto rischio), in base al tempo di permanenza nel paziente.

La MHRA (*Medicines Healthcare and Regulatory Products Authority*) è l'autorità competente inglese relativa alla sorveglianza sui dispositivi medici ed è l'organismo legalmente delegato

dall'UE alla commercializzazione dei *device*, regolati da tre direttive europee: la 93/42/EEC, la 90/385/EEC relativa ai dispositivi medici impiantabili, la 98/79/EEC relativa ai diagnostici in vitro. Le Autorità Nazionali competenti in materia hanno fondamentalmente il compito di designare gli Enti Notificati deputati ad assicurare la buona fabbricazione del dispositivo, valutare i report di incidenti che coinvolgono *device* ed effettuare eventuali indagini relative a DM senza marchio CE.

Il marchio CE posto sul dispositivo è automaticamente riconosciuto in tutti gli Stati Membri e permette la libera commercializzazione in tutta l'UE, poiché il fabbricante ha ottenuto il marchio da un Ente Notificato dallo Stato cui appartiene, anche se i fabbricanti solitamente autocertificano i DM appartenenti alla classe I (basso rischio) senza bisogno dell'autorizzazione dell'Ente Notificato.

In breve il fabbricante sottopone il *device* all'Ente, pianificando un sistema di monitoraggio dell'impiego del DM, in seguito l'Ente, effettuati i controlli appone il marchio CE sul dispositivo in oggetto, certificando che è sicuro e che funziona; inoltre approva il percorso di monitoraggio messo in atto dal fabbricante. A questo punto, a seguito della fase *premarketing*, il *device* viene immesso in commercio e il produttore monitora e raccoglie eventuali incidenti. L'Ente effettua controlli periodici e ispezioni per far sì che la casa produttrice continui a mantenere il percorso codificato di vigilanza ed ha la possibilità di sospendere la commercializzazione del DM o sanzionare il proprietario del marchio CE in questione. Le Autorità competenti in ogni Stato Membro monitorano i report, che vengono implementati con indagini e conclusioni effettuate dalle Aziende e possono intraprendere azioni quali ritiri dal mercato di un dispositivo medico o di un lotto.

A supporto della registrazione di un dato dispositivo medico il fabbricante può fornire dati clinici di studio, cosa piuttosto comune per i DM di classe III; è compito del produttore notificare all'Autorità Nazionale competente l'effettuazione di uno studio clinico per investigare l'efficacia del *device*.

Il disegno dello studio clinico pone diversi interrogativi quali la sicurezza e l'efficacia determinate dalle capacità dell'operatore e dall'accurata selezione del paziente, che possono influenzare gli *outcome* dello studio; gli aspetti etici più difficoltosi relativi alla comparazione con un trattamento placebo; l'impossibilità di effettuare un trattamento in cieco con maggiori possibilità di *bias* e, per ultimo, la difficoltà di riprodurre lo studio clinico per ogni piccola modifica del *device*, che può alterare il rapporto rischio/beneficio del dispositivo.

I clinici hanno un ruolo chiave nel sistema di vigilanza relativo al DM, segnalando gli incidenti avvenuti durante la pratica clinica, ma, nonostante un aumento delle segnalazioni avverse ai farmaci, c'è una diminuzione nel numero degli incidenti con dispositivi medici ricevuti dal MHRA. Ciò è da interpretare negativamente, poiché proprio dalla segnalazione scaturisce la possibilità di migliorare la sicurezza per il paziente.

Il testo sottolinea come vi siano, dunque, significative differenze nelle realtà di farmaci e dispositivi medici, soprattutto in termini di numerosità di voci, possibilità di innovazione e sviluppo, e, per concludere, la tipologia di eventi avversi che scaturiscono dai rispettivi utilizzi.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: medicinali, dispositivi medici, eventi avversi.

Riferimenti bibliografici:

Parvizi N. et al. Regulation of medicines and medical devices: contrast and similarities. *Clin Med*. 2014 Feb;14(1):6-12.

Confronto degli outcome clinici a due anni di pazienti complessi trattati con gli stent Zotarolimus-Eluting Resolute e Everolimus-Eluting Xience V: il trial randomizzato TWENTE

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Gli stent a rilascio di farmaco (DES) sono sempre più utilizzati nei pazienti che presentano un elevato rischio, clinico o correlato alla lesione, di eventi avversi; mentre i DES di prima generazione erano già ampiamente utilizzati nei pazienti complessi sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI), l'ingresso in commercio di DES di seconda generazione, come lo stent Resolute a rilascio di zotarolimus (ZES) e lo stent Xience V a rilascio di everolimus (EES), hanno portato a un aumentato utilizzo di DES nei pazienti complessi. La maggior parte delle informazioni riguardo gli esiti di interventi di angioplastica coronarica con uno di questi DES deriva da registri con un *follow-up* medio inferiore ai 2 anni e, ad oggi, solo un *trial* randomizzato ha riportato i dati relativi agli outcome di pazienti complessi trattati con Resolute ZES e Xience V EES.

Lo studio è stato, quindi, diretto a comparare l'efficacia e la sicurezza a 2 anni dei dispositivi Resolute ZES e Xience V EES in pazienti complessi arruolati nel trial TWENTE.

Il presente studio è stato condotto, in Olanda, su 1033 pazienti complessi partecipanti al *trial* TWENTE (74,5% dell'intera popolazione del *trial*), condotto su 1391 pazienti sottoposti a PCI e trattati con DES di seconda generazione presso il Thoraxcentrum Twente di Enschede. In particolare TWENTE (ClinicalTrials.gov NCT01066650) è stato un *trial* randomizzato, controllato, in cieco diretto a confrontare gli stent Resolute ZES e Xience V EES dopo una randomizzazione 1:1.

I pazienti sono stati considerati complessi se presentavano almeno una delle seguenti caratteristiche, tra cui, insufficienza renale (creatina 140 $\mu\text{mol/l}$), frazione di eiezione <30%, verificarsi di infarto acuto del miocardio nelle precedenti 72 h, più di una lesione ai vasi, più di 2 lesioni ai vasi trattate, dimensioni della lesione >27 mm, biforcazione, lesione del trapianto della safena.

Gli *endpoint* clinici sono stati definiti seguendo i suggerimenti dell' *Academic Research Consortium*; i decessi sono stati considerati di natura cardiaca a meno di una inequivocabile causa non cardiaca, l'infarto del miocardio è stato definito in base a una concentrazione di creatina chinasi superiore ai limiti per più del doppio in associazione a livelli elevati dei *biomarker* cardiaci. La rivascolarizzazione del vaso *target* (TVR) e la rivascolarizzazione della lesione *target* attraverso una nuova angioplastica o intervento chirurgico sono stati considerati indicati se il diametro della stenosi risultava $\geq 70\%$ o $\geq 50\%$ in presenza di segnali o sintomi ischemici. La trombosi dello stent è stata definita secondo le linee guida dell' *Academic Research Consortium*; il fallimento del vaso *target* (TVF) che rappresentava l'*endpoint* primario del *trial* TWENTE, è stato definito come morte cardiaca, infarto del miocardio correlato al vaso *target* o rivascolarizzazione del vaso *target*.

Inoltre, questo studio ha valutato anche *endpoint* secondari compositi tra cui *endpoint* composito diretto al paziente (ogni causa di mortalità, infarto del miocardio, qualsiasi TVR o non-TV) eventi cardiaci avversi (tutte le cause di decesso, MI, interventi di *bypass* coronarico) e fallimento della lesione *target*.

Dei 1033 pazienti complessi di questo studio, 529 (51%) sono stati trattati con Resolute ZES, mentre 504 (49%) con Xience V EES; in entrambi i gruppi il 58% dei pazienti aveva sofferto di sindrome coronarica acuta. Almeno una lesione complessa (del tipo B2 o C) e' stata trattata con Resolute ZES o con Xience V EES, nel 75% e 78% dei pazienti, rispettivamente.

I due gruppi non presentavano differenze significative circa le altre caratteristiche considerate. I pazienti di entrambe i gruppi non hanno mostrato differenze significative al *follow-up* a 30 giorni e a 1 anno, per quanto riguarda la valutazione dell'*endpoint* primario TVF del *trial* TWENTE.

Anche al *follow-up* dopo 2 anni, i due gruppi non mostravano significative differenze nel TVF; inoltre, non sono state osservate differenze tra le due tipologie di dispositivi nei componenti individuali del TVF: morte cardiaca (1,9% vs 2,4%, $p=0,59$), infarto del miocardio legato al vaso *target* (6,0% vs 6,7%, $p=0,65$) e rivascolarizzazione del vaso *target* clinicamente

indicata, TVR (5,7% vs. 5,2% rispettivamente, $p=0,69$).

Anche la valutazione di altri *endpoint* compositi, come il fallimento della lesione *target* (11,7% vs 10,9%, $p=0,77$) e l'*endpoint* composito orientato al paziente (18,3% vs 17,7%, $p=0,77$), non hanno mostrato differenze significative nei due gruppi di pazienti osservati.

L'incidenza di trombosi dello *stent*, sicura o probabile, è risultata bassa in entrambi i gruppi, verificandosi in 6 pazienti (1,1%) del gruppo Resolute ZES e in 8 pazienti (1,6%) del gruppo Xience V EES. In accordo con le linee guida europee i pazienti in seguito all'intervento di angioplastica coronarica, sono stati trattati con una terapia antiaggregante per 12 mesi; la percentuale effettiva di pazienti in cui la terapia antiaggregante è stata portata a termine, si attestava solamente al 6,8% e al 4,3%, rispettivamente nel gruppo Resolute ZES e nel gruppo Xience V EES.

Inoltre, il tasso di incidenza di trombosi tardiva dello *stent*, sicura o probabile, è risultato basso per i due gruppi, non mostrando differenze tra le 2 tipologie di *stent*.

Tra i fattori che potrebbero, comunque, aver contribuito nel garantire un basso tasso di eventi nei pazienti complessi dello studio la migliorata flessibilità degli *stent* con uno *scaffold* in lega cromo-cobalto e un rivestimento maggiormente biocompatibile dei DES di seconda generazione, rispetto a quelli di prima generazione, potrebbero aver avuto un ruolo. In secondo luogo, l'elevato tasso di post-dilatazione dello *stent* (88%) potrebbe aver migliorato il posizionamento del DES e, infine, il miglioramento di altri dispositivi come i cateteri a palloncino e i fili guida, potrebbero ulteriormente aver contribuito.

Come è già stato sottolineato, la maggior parte delle informazioni sugli *outcome* di angioplastica coronarica su pazienti complessi derivava da registri non randomizzati con un *follow-up* medio di 2 anni.

Nel 2009, i dati di un registro retrospettivo con un *follow-up* medio di 12 anni riportavano un tasso di eventi cardiaci avversi maggiori pari a 12,2% in 248 pazienti complessi trattati con Xience V EES, assimilabile al 12,7% riscontrato nei 504 pazienti, trattati con lo stesso dispositivo, di questo studio.

Nonostante la complessità dei pazienti, una sicura trombosi dello *stent* si è verificata raramente sia nei pazienti del registro retrospettivo (0,8%), sia nello studio in esame (0,2%).

L'efficacia del dispositivo Resolute ZES è stata indagata da 2 registri italiani, con 311 e 504 pazienti con un *follow-up* medio di 17 e 12 mesi. Galasso e colleghi nel 2012, hanno riportato i tassi di morte cardiaca (3,3%), infarto del miocardio (3,3%) e TVR (5,5%); nello stesso anno dall'analisi del secondo registro, Ramagnoli riporta casi di morte cardiaca (3,4%), infarto del miocardio (7,2%, di cui 3,8%) e TVR (6,7%).

Il confronto dei dati di questo studio con quelli di questi registri potrebbe essere limitato dalle differenze nella definizioni di infarto del miocardio, durata del *follow-up* e progettazione dello studio.

Tuttavia, il tasso di morte cardiaca, MI e TVR nei pazienti complessi del *trial* TWENTE, trattati con Resolute ZES, non si discosta troppo da quelli osservati nei due registri (1,9%, 6,0% e 5,7% rispettivamente).

Alla valutazione a 2 anni di distanza, il tasso di MI legato al vaso *target* risultava significativamente più alto nei pazienti complessi (6,4% vs 2,8%, $p=0,01$); questo studio, inoltre, mostra come non si siano osservate differenze in questo tipo di infarto nei pazienti trattati con i due diversi dispositivi, ZES e EES (6,0% vs 6,7%, $p=0,65$).

Nel *trial* TWENTE sono stati arruolati pazienti con limitati criteri di esclusione, ma nessun paziente con infarto del miocardio acuto con sopraslivellamento del segmento ST; tuttavia la maggior parte dei pazienti arruolati rientrava nella definizione di pazienti complessi e il tasso di sindrome coronarica acuta al momento dell'arruolamento è risultato simile a quello di molti altri *trial* randomizzati per la valutazione di *stent* a rilascio di farmaco, con limitati criteri di esclusione.

Infine, gli autori sottolineano come tutti i pazienti dello studio sono stati trattati in un centro specializzato da 5 cardiologi interventisti con una grande esperienza nel campo delle procedure di angioplastica coronarica e di applicazione di *stent* a pazienti complessi, per cui una generalizzazione di questi risultati può essere limitata.

In conclusione, i pazienti complessi trattati con Resolute ZES e Xience V EES hanno mostrato

una sicurezza ed efficacia simili durante i due anni di follow-up.

Conflitto di interesse: Autori dichiarano di aver ricevuto fondi da diverse ditte farmaceutiche. Lo studio TWENTE è stato finanziato dalle due ditte farmaceutiche Abbott Vascular e Medtronic, ma gli autori dichiarano che la presente analisi è stata condotta senza finanziamento.

Parole chiave: stent, zotarolimus, Everolimus.

Riferimento bibliografico

Sen H et al., Complex Patients Treated With Zotarolimus-Eluting Resolute and Everolimus-Eluting Xience V Stents in the Randomized TWENTE Trial: Comparison of 2-Year Clinical Outcome, Cathet. Cardiovasc Intervent. doi: 10.1002/ccd.25464.

L'autovalutazione del valore di INR col supporto del farmacista è associata ad un prolungamento della finestra terapeutica in soggetti con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra in cura in un Centro Medico Universitario

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

I dispositivi per l'assistenza meccanica circolatoria ventricolare sinistra (LVAD) sono una valida strategia terapeutica con effetti positivi sulla sopravvivenza e qualità della vita in pazienti con scompenso cardiaco non responsivo alla terapia medica convenzionale. L'impiego di LVAD a flusso continuo è, d'altra parte, associato a complicazioni tromboemboliche e, pertanto, richiede una concomitante terapia cronica a base di anticoagulanti con conseguente rischio di sanguinamento, soprattutto a livello gastrointestinale. Ai pazienti impiantati con il LVAD HeartMate II (Thoratec Corp., Pleasanton, CA, USA) era stato, inizialmente, consigliato il mantenimento del rapporto internazionale normalizzato (INR) nell'intervallo di 2.5-3.5 ma che nel corso degli anni è stato ridotto a causa di eventi di sanguinamento, causa primaria di reintervento chirurgico ed aumentata morbilità e mortalità. Il recente sviluppo di dispositivi portatili per l'autocontrollo del valore di INR (POC, *portable point-of-care*) ha semplificato e migliorato la gestione della terapia anticoagulante orale, facendo nascere il *point of care self-testing* (PST), cioè spostando la fase di analisi dell'INR dai laboratori ospedaliero al paziente stesso. Studi recenti su pazienti con fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso hanno dimostrato che il PST determina una riduzione degli eventi trombotici, un allungamento della finestra terapeutica (%TTR) ed una maggior soddisfazione dei pazienti.

Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia del PST nel mantenimento dei livelli ottimali di INR in pazienti con LVAD.

Il presente studio di coorte è stato condotto in maniera retrospettiva presso il *Johns Hopkins Hospital* (Baltimore, Maryland-USA). I criteri di inclusione dei pazienti sono stati: impianto di LVAD HeartMate II o HVAD (HeartWare Inc., Framingham, MA) a flusso continuo; età pari a 35-65 anni al momento dell'impianto di LVAD; terapia anticoagulante con warfarin. Tutti i valori target di INR sono stati decisi dai cardiologi autori del presente studio, in base alle caratteristiche del paziente quali età, infezioni, o rischio di trombosi o sanguinamento. I criteri di esclusione sono stati: terapia discontinua con warfarin; dispositivo per l'assistenza meccanica circolatoria ventricolare destra; LVAD a flusso pulsatile. Le coorti selezionate sono state: i) pazienti con LVAD in cura presso centri ospedalieri o ambulatoriali (UC) in terapia con warfarin da gennaio 2008 a gennaio 2013, gestiti da diversi specialisti; ii) pazienti con LVAD inseriti in un programma pilota di PST, coordinato da farmacisti della *Johns Hopkins Anticoagulation Management Clinic* da giugno 2011 a gennaio 2013. Ai soggetti in PST è stato fornito il dispositivo CoaguChek XS POC INR (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN), come strumento per l'autocontrollo di INR. Ad ogni misura, il valore di INR veniva comunicato dai pazienti in PST, direttamente o attraverso il CoaguChek Patient Services, ai farmacisti dell'*Anticoagulation Management Clinic*, i quali dovevano fornire indicazioni per eventuali aggiustamenti della dose di warfarin. Ogni quattro mesi i pazienti in PST sono stati sottoposti a

visita in clinica per confermare la correlazione dei valori di INR prodotti dal dispositivo POC del paziente rispetto quello ospedaliero, validato dal laboratorio analisi.

L'obiettivo primario dello studio è la misura della %TTR della coorte PST rispetto a quella UC, mentre il secondario è la valutazione dell'incidenza di eventi di grave sanguinamento o trombosi nelle due coorti.

La popolazione dello studio è risultata essere costituita da un totale di 55 pazienti (11 PST e 44 UC), con un'età pari a $53,2 \pm 9,3$ anni ed un 69,1% di soggetti di sesso maschile. Entrambe le coorti hanno presentato caratteristiche demografiche paragonabili. La maggior parte di LVAD è stata impiantata come soluzione temporanea in attesa di trapianto (72%). In 38 pazienti (69%) la cardiomiopatia ischemica non è stata la ragione primaria dell'arresto cardiaco. In più del 92% dei soggetti è stato impiantato l'HeartMate II. In totale, il periodo medio di trattamento con warfarin è stato pari 526 ± 376 giorni. La coorte PST ha dimostrato di essere soggetta ad una frequenza maggiore di controllo dell'INR (7,4 giorni PST vs 21,4 giorni UC, $p < 0,001$). Il valore medio della %TTR è risultato essere significativamente aumentato nella coorte PST (44,4% PST vs 30,6% UC, $p = 0,026$), senza differenze nel tasso di sanguinamento per anno-persona (0,23 PST vs 0,33 UC, $p = 0,55$) o di eventi trombotici (0,12 PST vs 0,13 UC, $p = 0,88$).

In conclusione, la gestione da parte del farmacista di pazienti con LVAD in PST ha determinato un aumento significativo della %TTR rispetto ai pazienti in UC. Gli autori evidenziano come limite dello studio il piccolo numero di soggetti valutati in modo retrospettivo e suggeriscono una ripetizione dello studio con un arruolamento prospettico di un numero maggiore di pazienti in PST ed una valutazione di questi con tempi di follow-up maggiori.

Conflitto d'interesse: alcuni autori dichiarano di aver percepito finanziamenti da Thoratec Inc. e/o Heartware Inc.

Parole chiave: warfarin, INR, assistenza meccanica circolatoria ventricolare sinistra.

Riferimento bibliografico:

Bishop MA et al. Pharmacist-managed international normalized ratio patient self-testing is associated with increased time in therapeutic range in patients with left ventricular assist devices at an academic medical center. *ASAIO J.* 2014;60:193-8.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:

Dott. Dario Botti (Università di Milano)
Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari)
Dott. Fausto Chiazza
Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova)
Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa)
Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli)
Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Dott.ssa Eleonora Veglia (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.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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.
