



Newsletter numero 144 dell' 01.05.2014

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

- Vitamina D e multipli outcomes di salute: una revisione ombrello di revisioni sistematiche, meta-analisi di studi osservazionali e trials randomizzati
- Effetto della prescrizione di farmaci ansiolitici ed ipnotici sul rischio di mortalità: studio retrospettivo di coorte
- Corticosteroidi inalatori nei bambini: effetti sulla densità minerale ossea e sulla crescita
- Trattamento precoce con acido zoledronico nei pazienti con carcinoma della prostata sensibile alla castrazione e metastasi ossee: risultati dello studio CALGB 90202
- Trattamento delle coliche infantili con il probiotico Lactobacillus reuteri: un trial randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo
- Effetto del dosaggio di statine, della durata del trattamento e dello spessore del tessuto adiposo epicardico sulla ricorrenza di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Una revisione sistematica sull'approccio infermieristico ai dispositivi medici
- Progettazione di dispositivi medici per gli adolescenti: un case study su un dispositivo per la fisioterapia della fibrosi cistica
- Trattamento palliativo per l'ulcera venosa cronica agli arti inferiori con un generatore a mano di plasma a scariche con barriera dielettrica (PlasmaDerm® VU-2010): risultati di uno studio monocentrico, a due bracci, aperto, prospettico, randomizzato e controllato (NCT01415622)

Vitamina D e multipli outcomes di salute: una revisione ombrello di revisioni sistematiche, meta-analisi di studi osservazionali e trials randomizzati

A cura del Dott. Andrea Tarozzi

La relazione tra la vitamina D e outcomes (esiti) di salute è stata oggetto di studio di recenti e numerosi studi osservazionali e trials randomizzati. Storicamente, la carenza di vitamina D è associata a malattie scheletriche, alterazioni del metabolismo osseo, osteoporosi, fratture, debolezza muscolare, e cadute. Negli ultimi anni, l'interesse scientifico si è focalizzato anche sullo studio di relazioni tra la carenza di vitamina D e le malattie croniche non-scheletriche come cancro, malattie cardiovascolari, malattie metaboliche, malattie infettive e autoimmuni, nonché la mortalità. In questo contesto, la conoscenza di nessi causali tra queste relazioni può essere di grande importanza per la salute pubblica. E' noto che la carenza di vitamina D è prevalente nelle popolazioni che vivono nelle alte latitudini o che adottano uno stile di vita indoor. Nel suo insieme la letteratura scientifica è comunque confusa e contraddittoria generando dibattiti sulle concentrazioni ottimali di vitamina D e relative linee guida per la sua supplementazione.

L'obiettivo dello studio è stato quello di fornire una visione generale della dimensione e validità delle evidenze di relazioni tra la vitamina D e diversi outcomes di salute.

Lo studio ha previsto una revisione ombrello di revisioni sistematiche e/o studi di meta-analisi che osservano relazioni tra le concentrazioni plasmatiche di vitamina D e un qualsiasi *outcome* clinico, di meta-analisi di *trials* controllati e randomizzati (TCR) che valutano gli effetti di supplementazioni di vitamina D o nuovi composti di vitamina D. Sono stati esclusi dallo studio revisioni che valutano l'influenza dei polimorfismi genetici sul metabolismo della vitamina D, revisioni sistematiche e meta-analisi di studi osservazionali che valutano gli effetti della vitamina D attraverso la dieta o l'esposizione ai raggi UVB, studi che hanno come *outcome* lo *status* di vitamina D, studi che analizzano la prevalenza di carenza di vitamina D in soggetti con specifiche malattie e studi di meta-analisi di TCR nei quali si valutano gli effetti di vitamina D combinata con calcio o altre vitamine e composti *versus* un placebo. In quest'ultimo caso se lo studio prevedeva un trattamento e un controllo che includeva lo stesso composto addizionale (per esempio, vitamina D e calcio *versus* il calcio) la meta-analisi veniva considerata nella revisione ombrello.

La ricerca bibliografica è stata effettuata in duplicato utilizzando le fonti di Medline ed Embase e usando un algoritmo di ricerca specifico fino alla data 11 ottobre 2013. Sono stati considerati solo studi effettuati sull'uomo e pubblicati in lingua Inglese su riviste oggetto di *peer review*.

Da un totale di 1256 articoli sono stati selezionati 268 articoli suddivisi in 107 revisioni sistematiche, 74 meta-analisi di studi osservazionali e 87 meta-analisi di TCR. Nell'ambito dei tre tipi di studi sono state studiate le relazioni tra la vitamina D e 137 diversi *outcomes* come tumori, malattie autoimmunitarie, malattie cardiovascolari, disordini cognitivi, malattie infettive, disordini metabolici, *outcomes* associati a neonati, bambini, donne in gravidanza, scheletro (compreso le cadute) e altri come la mortalità. La evidenza di una relazione tra la vitamina D e un *outcome* specifico sono state classificate con il seguente criterio: i) convincente - ci sono evidenze in entrambi gli studi osservazionali e TCR, la relazione con l'*outcome* segue la stessa direzione e risulta statisticamente significativa con $P \leq 0.001$ in assenza di *bias*; ii) probabile - ci sono evidenze in entrambi gli studi osservazionali e TCR, la relazione con l'*outcome* segue la stessa direzione e risulta statisticamente significativa con $P \leq 0.001$, ma la elevata significatività non può essere estesa alla popolazione in generale; ci sono evidenze negli studi di TCR, la relazione è statisticamente significativa con $P \leq 0.001$ in assenza di evidenze contrarie registrate negli studi osservazionali; iii) indicativa - ci sono evidenze negli studi di TCR, la relazione è statisticamente significativa con $0.001 \leq P \leq 0.05$ in assenza di evidenze contrarie registrate negli studi osservazionali; ci sono evidenze nelle meta-analisi di studi osservazionali nei quali la relazione è statisticamente significativa con $P \leq 0.001$ in assenza di evidenze contrarie registrate negli studi TCR iv) non definitiva - evidenze in studi osservazionali o TCR insufficienti per fare una conclusione.

In generale i risultati della revisione ombrello non hanno evidenziato relazioni convincenti tra la vitamina D e gli *outcomes* di salute studiati in entrambi gli studi osservazionali e TCR. In particolare, i risultati mostrano evidenze probabili di una relazione tra la supplementazione di vitamina D e la diminuzione sia di carie dentali nei bambini sia delle concentrazioni di ormone paratiroideo nei pazienti con malattia renale cronica in dialisi, l'aumento di concentrazioni materne di vitamina D al termine della gravidanza e del peso alla nascita. Altre evidenze sono risultate indicative di una correlazione tra alte concentrazioni plasmatiche di vitamina D e un diminuito rischio di cancro del colon-retto, fratture non-vertebrali, malattie cardiovascolari, ipertensione, ictus, disturbi cognitivi, depressione, alto indice di massa corporea, prevalenza di sindrome metabolica, diabete di tipo 2, diabete mellito gestazionale, circonferenza della testa alla nascita, neonati piccoli per l'età gestazionale; riduzione delle concentrazioni di fosfatasi alcalina nei pazienti con malattia renale cronica in dialisi e di ormone paratiroideo nei pazienti con malattia renale cronica che non richiede dialisi; aumento dei livelli di lipoproteine a bassa densità, della densità minerale ossea del collo del femore, e la forza muscolare. Al contrario, sono emerse evidenze indicative che alte concentrazioni di vitamina D sono correlate a un aumento della frequenza di cadute e del rischio di ipercalcemia nei pazienti con malattia renale cronica che non richiede dialisi. Per tutti gli altri *outcomes* di salute sono state registrate evidenze non definitive o assenza di relazioni con la vitamina D.

Nel suo insieme la revisione ombrello non ha evidenziato prove convincenti di una relazione tra la vitamina D e i diversi *outcomes* di salute. Per alcuni *outcomes* la relazione diretta con vitamina D è probabile ma necessita di ulteriori studi per confermare l'evidenza scientifica.

Dall'analisi della revisione ombrello sono emerse diverse criticità: i) diverse evidenze di correlazione tra la vitamina D e *outcomes* di salute registrati in studi osservazionali non sono stati oggetto di studio e confermati da TCR; ii) sono carenti o assenti meta-analisi e TCR che valutano la relazione tra la supplementazione di vitamina D e *outcomes* di malattie autoimmunitarie, tumori, disturbi cognitivi e malattie infettive.

Conflitti d'interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: vitamina D, *outcomes* di salute, revisione ombrello.

Riferimenti bibliografici: Theodoratou et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014 Apr 1;348:g2035. doi: 10.1136/bmj.g2035.

Effetto della prescrizione di farmaci ansiolitici ed ipnotici sul rischio di mortalità: studio retrospettivo di coorte

A cura del Dott. Antonello Di Paolo

L'impiego di farmaci ansiolitici ed ipnotici è molto diffuso in Inghilterra, con oltre 16 milioni di prescrizioni nel biennio 2011-2012 per una spesa complessiva di circa 73 milioni di euro. Le benzodiazepine contribuiscono per il 62% delle prescrizioni, seguite dagli ipnotici non benzodiazepinici zaleplon, zolpidem, zopiclone ("Z drugs") per il 32% delle prescrizioni. L'evidenza di eventi avversi, quali demenza, tumori ed infezioni, ha sollevato numerosi interrogativi in merito ad una possibile associazione tra impiego di tali farmaci ed una precoce mortalità. I risultati pubblicati della letteratura scientifica non sono concordi, a causa dell'eterogeneità delle caratteristiche degli studi condotti. Nonostante ciò, una significativa associazione è stata osservata negli adulti (ma non negli anziani), nei giovani (per i quali il rischio è maggiore), in pazienti schizofrenici (con un significativo aumento sia di suicidi che di tutte le cause per mortalità) e per gli alti dosaggi. In generale, il rischio di mortalità precoce varia da 1,14 a 4,56 dopo aggiustamento per possibili fattori di confondimento, sebbene rimangano interrogativi a riguardo della numerosità degli studi, delle interazioni con l'età e con le possibili variabili (in particolare l'ansia e i disturbi psichiatrici).

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la possibile associazione tra prescrizione di farmaci ansiolitici e/o ipnotici e l'aumentato rischio di mortalità e determinare la magnitudo di tale associazione dopo aggiustamento per i fattori di confondimento.

Il presente studio è uno studio retrospettivo di coorte, condotto mediante analisi delle informazioni sanitarie registrate nel *General Practice Research Database* (GPRD) del Regno Unito. In particolare, GPRD è un database longitudinale creato nel 1987 e contenente i record (visite, prescrizioni, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri) riguardanti oltre 11 milioni di assistiti di 630 medici di medicina generale (*general practitioners*, GP). Nel caso del presente studio, gli Autori hanno esaminato i record di oltre 100000 pazienti di 273 GP in Inghilterra, Scozia, Galles e Irlanda del Nord. Sono stati considerati eleggibili i pazienti di età ≥ 16 anni, con una documentata storia medica riportata dal GPRD, identificando i soggetti che avevano ricevuto almeno due prescrizioni di farmaci ansiolitici e/o ipnotici (ad esclusione dei barbiturici) durante il periodo gennaio 1998-dicembre 2001. Il numero minimo di due prescrizioni quale criterio di inclusione assicurava secondo gli Autori che il paziente avesse assunto il farmaco prescritto. Al momento della prima prescrizione (ovvero inizio del follow up per l'outcome "morte", che era l'endpoint principale dello studio), per ogni paziente identificato (caso) erano arruolati due pazienti (età del caso ± 3 anni, stesso sesso, e assistiti dallo stesso GP) che non avevano assunto i farmaci in studio (controlli). Il periodo di follow up terminava al primo evento morte, all'ultima registrazione su GPRD o alla fine del periodo di studio (31 ottobre 2011). Il periodo di osservazione per la valutazione delle covariate comprendeva l'intero arco temporale durante il quale il GP aveva registrato le informazioni dei pazienti. Le prescrizioni erano ricavate direttamente dal database, e la dose giornaliera (*defined daily dose*, DDD) di ciascun farmaco era definita come la dose di mantenimento media giornaliera per l'indicazione terapeutica principale nell'adulto. In tal modo, i casi erano classificati secondo le DDD nei seguenti gruppi: 1-30, 31-60, 61-90 e ≥ 91 DDD (per prescrizioni di 1, 2, 3 o ≥ 3 mesi, rispettivamente). I farmaci erano classificati come benzodiazepine, ipnotici non benzodiazepinici ed altri farmaci. I pazienti erano poi distinti in base alla durata della prescrizione (se superiore o inferiore a 12 mesi dall'arruolamento). Le possibili covariate prese in considerazione riguardavano sesso ed età all'entrata nello studio, disturbi del sonno e ansia, altri disturbi psichiatrici, prescrizioni per farmaci non in studio, tabagismo e assunzione di alcoolici. Inoltre, erano registrate altre patologie mediche, di natura osteoarticolare, respiratoria, endocrinologica, cardiovascolare, neurologica ed oncologica quali possibili variabili. L'analisi statistica è stata condotta mediante 3 modelli di rischio proporzionale secondo Cox, stimando l'hazard ratio per l'evento morte dopo inclusione nello studio, e stratificando i soggetti per l'età. Nel 1° modello sono state incluse tutte le prescrizioni dei farmaci in studio e gli eventi morte, mentre nel 2° modello le prescrizioni sono state limitate ai primi 12 mesi dopo l'arruolamento, includendo tutte le morti. Infine, nel 3° modello, sono stati inclusi solo i pazienti che avevano un'aspettativa di vita superiore a 12 mesi dopo l'arruolamento. Infine, poiché il 31,5% dei pazienti riceveva prescrizioni per più di una classe di farmaci, l'analisi è stata condotta combinando gli effetti dei diversi farmaci.

Al termine dell'arruolamento 34727 casi e 69418 controlli sono stati identificati. Le benzodiazepine e gli ipnotici non benzodiazepinici sono stati prescritti nel 63,7% e 23% dei pazienti, rispettivamente. Diazepam, temazepam e zopiclone sono stati i farmaci più prescritti (47,9%, 35,1% e 34,1%, rispettivamente). I principali risultati mostrano che il tabagismo era più frequente tra i casi che presentavano una maggior incidenza di morbilità, specialmente malattie respiratorie e oncologiche, oltre a disordini del sonno, ansia e altre patologie psichiatriche. I modelli di analisi hanno mostrato che esisteva una significativa associazione tra prescrizione di ipnotici e/o ansiolitici (a prescindere dal livello di DDD) e morte, sebbene nel 1° modello tale associazione fosse più debole per il maggior livello prescrittivo (≥ 91 DDD), probabilmente perché la sopravvivenza dei pazienti era un fattore di confondimento. Nel 2° modello, che escludeva dall'analisi coloro che ricevevano prescrizioni dopo il primo anno dall'arruolamento, i rischi di mortalità erano di 3,46 (IC 95%, 3,34-3,59) e di 3,32 (3,19-3,45) aggiustati per l'età e per altri fattori, rispettivamente. Il rischio aumentava fino a 4,51 (4,22-4,82) nei pazienti che ricevevano prescrizioni uguali o superiori a 90 DDD nel primo anno di follow up, ed era maggiore per le benzodiazepine. Infine, il 3° modello, che escludeva coloro che avevano un follow up inferiore a 12 mesi, mostrava una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari, respiratorie e oncologiche tra i casi rispetto ai controlli. Coloro che

continuavano ad assumere i farmaci in studio oltre il primo anno avevano una maggiore mortalità (22,0%) rispetto agli altri (18,8%). L'associazione tra prescrizione di farmaci e morte rimaneva anche in questo 3° modello, sebbene il rischio fosse ridotto a 2,63 (2,34-2,95) per prescrizioni per >90 DDD. Il maggior rischio associato alla prescrizione delle benzodiazepine era confermato. Infine, il rischio aggiustato di morte precoce durante la prescrizione dei farmaci nel 2° modello (quindi entro il primo anno di osservazione) era pari a 3,32 (3,19-3,45), rispetto al valore di 1,75 (1,65-1,85) del 3° modello (limitatamente a chi non riceveva prescrizioni dopo il primo anno di osservazione).

Pertanto, il presente studio ha dimostrato che la prescrizione di ansiolitici e ipnotici raddoppia il rischio di mortalità (2,08) in maniera dose-dipendente in un periodo medio di follow up di 7,6 anni in una popolazione di oltre 100000 adulti. In particolare, la mortalità cruda cumulativa è stata pari al 26,46% e 16,82% per i casi e i controlli, rispettivamente, con una differenza del 4%, dopo aver escluso le morti durante il primo degli anni di osservazione. I punti di forza dello studio sono rappresentati dall'impiego dell'ampio database GPRD, che ha permesso di ottenere informazioni dettagliate sugli individui, sulle prescrizioni (escludendo i pazienti con una sola prescrizione) e sui fattori di confondimento, potendo aggiustare le analisi anche per i disordini psichiatrici (tra cui l'ansia e i disturbi del sonno). Inoltre, l'impiego della DDD ha permesso di combinare gli effetti di diversi farmaci, mentre il loro raggruppamento per classi terapeutiche piuttosto che per indicazione dovrebbe aver migliorato il reclutamento. Oltretutto, il lungo follow up ha mostrato che l'aumentato rischio di mortalità osservato durante la prescrizione rimane significativamente maggiore nei casi anche dopo l'interruzione dei farmaci in studio, sebbene non sia stato possibile analizzare ulteriormente l'andamento temporale del rischio. D'altra parte, lo studio non ha potuto considerare alcuni aspetti importanti, che possono aver influenzato le analisi condotte. Ad esempio, il database non contiene informazioni sui pazienti psichiatrici con gravi patologie, spesso indirizzati al trattamento in centri secondari specializzati. Inoltre, le prescrizioni ripetute possono non essere completamente annotate, il GPRD manca dello status socio-economico del paziente e gli Autori dello studio non avevano informazioni riguardanti la causa di morte. Sicuramente, la natura non randomizzata dello studio e l'assenza di un gruppo di confronto con trattamento farmacologico può aver influenzato i risultati delle analisi condotte. A questo, gli Autori hanno ovviato tenendo in considerazione un ampio numero di potenziali fattori di confondimento, analizzando gli effetti combinati di diverse classi di farmaci, adottando strategie di analisi per sottogruppi (es., 2° e 3° modello che diminuiscono il rischio di un *immortal time bias*), ed infine aggiustando le stime del rischio per le comorbidità osservate e registrate per l'intero periodo di follow up (così da ridurre anche il cosiddetto *collider bias*).

I risultati sostengono l'evidenza di una associazione statisticamente e clinicamente significativa tra prescrizione di ansiolitici e/o ipnotici e rischio di morte, secondo un andamento dose-dipendente che si estende oltre il periodo di tempo relativo della prescrizione. Nonostante l'esclusione di potenziali fattori di confondimento ed errori sistematici di arruolamento, tali risultati devono essere considerati con cautela.

Parole chiave: studio retrospettivo di coorte; farmaci ansiolitici e/o ipnotici; mortalità.

Riferimento bibliografico

Weich S. et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *British Medical Journal*, 2014;348:g1996.

Corticosteroidi inalatori nei bambini: effetti sulla densità minerale ossea e sulla crescita

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'uso continuo di corticosteroidi per via sistemica causa nei bambini numerosi eventi avversi, inclusa la riduzione della crescita e della densità minerale ossea. Al contempo, l'uso topico di corticosteroidi, a dosaggi medio-bassi, permette di controllare i sintomi di asma e rinite senza sviluppo di effetti sistemici. Vi sono, tuttavia, evidenze scientifiche che hanno rivelato una

riduzione della crescita in seguito a somministrazione per via inalatoria di budesonide e beclometasone dipropionato. Alla luce di quanto riscontrato, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha ritenuto opportuno promuovere l'inclusione, nell'ambito degli studi sullo sviluppo clinico dei corticosteroidi, degli effetti che tali farmaci esercitano sulla crescita. Recenti studi clinici hanno fornito nuove evidenze circa tali effetti.

È stata condotta una revisione di studi clinici con lo scopo di valutare gli effetti dei corticosteroidi sulla crescita e sulla densità minerale ossea nei bambini, nonché l'efficacia di tali farmaci nel controllo dell'asma.

Corticosteroidi per uso inalatorio e crescita

La riduzione della velocità della crescita nei bambini esposti ad un uso continuo con corticosteroidi inalatori è pari a 0,4-2,0 cm nel corso di 1-2 anni di trattamento. Nello specifico, secondo quanto riportato da alcuni studi clinici con 3-6 anni di follow-up, la riduzione maggiore si verifica entro 6 mesi dall'inizio del trattamento. Sebbene gli effetti sulla crescita della terapia a lungo termine con corticosteroidi non siano più bassi del tutto chiari, i risultati di uno studio retrospettivo trasversale hanno mostrato una differenza significativa nell'altezza di adulti che nel corso dell'infanzia erano stati trattati con corticosteroidi inalatori rispetto a quelli mai trattati con tali farmaci. A supporto di questi risultati, lo studio longitudinale *The Childhood Asthma Management Program* (CAMP), che ha confrontato gli effetti di budesonide, nedocromil e placebo, somministrati per 4-6 anni in 1041 bambini con asma di grado lieve-moderato, hanno evidenziato una riduzione dell'altezza nel gruppo trattato con budesonide di 1,3 cm e 1,2 cm, rispettivamente, al follow-up di 2 anni e al termine dello studio. Le proiezioni di tali valori per l'età adulta non hanno mostrato differenze nell'altezza tra i gruppi di trattamento considerati. Per il 90,6% dei bambini della coorte CAMP, monitorati fino ad una età media di 23,9 anni, è stata riscontrata una riduzione di 1,2 cm nell'altezza nel gruppo budesonide vs placebo.

Formulazioni e dispositivi

L'attività sistemica dei corticosteroidi inalatori dipende da diversi fattori, inclusi formulazione, proprietà farmacocinetiche, la potenza della molecola, e l'uniformità del dosaggio e la dose effettiva di rilascio del medicinale, a sua volta dipendenti dal sistema di rilascio o dal tipo di dispositivo. Non meno importante è l'uso improprio del dispositivo inalatorio e la scarsa aderenza da parte del paziente. La tollerabilità dei corticosteroidi in relazione alla biodisponibilità è stata valutata nel corso di alcuni studi clinici che hanno mostrato una riduzione della crescita con budesonide e beclometasone i cui valori di biodisponibilità sono, rispettivamente, del 11% e 20-40%. L'efficacia e la sicurezza di tali farmaci sono state confrontate con nuovi corticosteroidi, fluticasone propionato, mometasone furoato e ciclesonide, caratterizzati da biodisponibilità orale notevolmente ridotta (<1%), aumentata lipofilia e indice terapeutico migliore; nello specifico, è stato evidenziato che, a parità di efficacia terapeutica, fluticasone propionato determina una soppressione della crescita significativamente inferiore a budesonide e beclometasone dipropionato. Nel corso di tali studi, fluticasone propionato e mometasone furoato, somministrati per via inalatoria attraverso un dispositivo *dry-powder*, non hanno mostrato effetti sulla crescita a dosaggi di 100-200 µg/die, ma soltanto a dosaggi superiori. Al contrario, budesonide e beclometasone, somministrati con lo stesso dispositivo, hanno esercitato effetti sulla crescita sia ad alti che a bassi dosaggi. La ciclesonide, somministrata in bambini con età pari a 5-8,5 anni al dosaggio di 40-160 µg/die, non ha mostrato benefici terapeutici.

Effetto dose-risposta

Dallo studio CAMP è stata, inoltre, riscontrata una riduzione della crescita di 0,1 cm per ogni aumento di 1 µg/Kg nel dosaggio ($P=0,007$). Dai risultati di un altro studio clinico sul confronto di efficacia e sicurezza di fluticasone a dosaggi diversi in 55 bambini con asma persistente di grado lieve-moderato, è emersa una significativa riduzione della velocità di crescita del 40% e 30%, rispettivamente con dosaggi di 1000 µg/die e 500 µg/die, suggerendo una relazione tra dosaggi elevati e riduzione della velocità di crescita. Dai risultati di uno studio interventistico durato 3 anni sull'efficacia e la sicurezza di budesonide in 3000 bambini, la velocità della crescita è risultata in diminuzione nel corso di tutto il periodo di studio, ma con una riduzione

meno marcata nel corso del terzo anno. Infine, i risultati di uno studio clinico sulla valutazione dell'efficacia di beclometasone dipropionato al dosaggio di 400 µg/die hanno mostrato una riduzione dell'altezza nei bambini trattati con il farmaco vs placebo e nessun recupero dell'altezza dopo il *wash-out* durato 4 mesi.

Età e stato della pubertà

La crescita del bambino avviene in 3 fasi: dalla nascita fino a 2 anni, fase in cui la crescita dipende dalla nutrizione; dai 2 ai 10 anni, in cui la crescita dipende dalla produzione di ormone della crescita e dalla nutrizione; dai 10 anni in poi, in cui la stimolazione dell'ormone della crescita da parte degli ormoni sessuali gioca un ruolo fondamentale. Recenti studi hanno suggerito che la crescita nel periodo della pubertà non è ridotta da corticosteroidi inalatori. In particolare, è stata riportata la stessa riduzione della velocità di crescita in tutti i bambini maschi in trattamento con beclometasone dipropionato al dosaggio di 400 µg/die (-1,0 cm/anno; $P < 0,001$) in tutte le fasce di età (infanzia, $P < 0,004$ e pubertà, $P < 0,015$). Complessivamente, le bambine non hanno mostrato una significativa riduzione della velocità di crescita (-0,3 cm/anno per tutte le età e -0,4 cm/anno nella pubertà), suggerendo nessuna differenza di genere. Analogamente, non sono emerse differenze significative nella riduzione della velocità di crescita (-0,45 cm/anno; da -0,6 a -0,34 vs. -0,40 cm/anno; da -0,7 a -0,1) nè in uno studio clinico che ha arruolato bambini di età 5-10 anni e 11-17 anni, trattati, rispettivamente, con budesonide 200 µg/die e 400 µg/die nè in un altro studio sull'efficacia di beclometasone dipropionato a bassi dosaggi in bambini di età 6-11 anni e 12-18 anni.

I neonati e i bambini fino a 4 anni di età presentano la problematica della somministrazione di corticosteroidi inalatori e quindi la difficoltà di stabilire una terapia farmacologica continua dell'asma. In uno studio clinico, controllato con placebo e durato 2 anni, i bambini con età 2-3 anni trattati con fluticasone propionato al dosaggio di 176 µg/die sono risultati 1,7 cm più bassi dei bambini trattati con placebo ($P < 0,001$) e 0,7 cm più bassi dopo il *wash-out* al *follow-up* di 1 anno ($P = 0,008$). Il *follow-up*, eseguito per 204 dei 285 partecipanti, ha mostrato una differenza non significativa di -0,2 cm (da -1,1 a 0,6) tra il gruppo trattato e il gruppo placebo, fatta eccezione per un sottogruppo di bambini di età < 2 anni e con peso corporeo < 15 Kg al momento dell'arruolamento (-1,6 cm; da -2,8 a -0,4; $P = 0,009$).

Uso quotidiano vs. uso intermittente di corticosteroidi inalatori

Due studi clinici hanno valutato gli effetti dell'uso intermittente di corticosteroidi ad alti dosaggi in bambini con anamnesi di esacerbazioni gravi, che hanno richiesto la terapia con corticosteroidi orali, associate a infezioni del tratto respiratorio superiore e asintomatici tra gli episodi. Il primo ha confrontato gli effetti di elevati dosaggi di fluticasone propionato 750 µg/die vs placebo all'inizio della patologia respiratoria e per i 10 giorni successivi in bambini di età 1-6 anni. Sebbene tale terapia riduca l'uso di corticosteroidi orali del 50%, elevati dosaggi di fluticasone sono associati a una significativa riduzione dell'altezza e del peso rispetto al placebo dopo un *follow-up* medio di 40 settimane. Il secondo studio ha valutato l'uso di budesonide nebulizzato (0,5 mg/die) vs budesonide intermittente (2 mg/die) all'inizio della patologia respiratoria solitamente associata a esacerbazioni in bambini di età 12-53 mesi. Al termine dello studio non sono state riscontrate differenze nell'incidenza di esacerbazioni di asma o nella crescita lineare. Sebbene un dosaggio di 2 mg/die di budesonide risulti eccessivo, il dispositivo veicola soltanto l'8% del farmaco, diversamente dal fluticasone che viene veicolato in una quota pari al 22%.

Asma e allergie

Come riscontrato dallo studio CAMP, l'asma e le allergie possono rappresentare fattori di rischio indipendenti del rallentamento della crescita. Nello specifico, tale rallentamento, i cui effetti permangono anche in età adulta, sembra sia associato ad un ritardo nella maturazione ossea simile a quella riscontrata nel corso della terapia con corticosteroidi.

Corticosteroidi e densità minerale ossea

Alte dosi di corticosteroidi inalatori e orali sono state associate ad una riduzione della densità minerale ossea, osteoporosi e un aumento del rischio dose-dipendente di fratture, soprattutto in pazienti adulti ad alto rischio.

Inoltre, uno studio caso-controllo in bambini di età 4-17 anni, ha suggerito che vi è un aumento del rischio di fratture quando sono effettuati 4 o più cicli di corticosteroidi orali l'anno. Tale studio non esclude però fattori confondenti, quali la gravità della malattia. Comunque, risultati di precedenti studi trasversali *cross-sectional* di bambini con asma, non mostrano effetti negativi dei corticosteroidi inalatori sulla densità minerale ossea. Analogamente, in studi clinici randomizzati e di coorte prospettici, di popolazioni pediatriche, nessuna differenza nella densità minerale ossea è stata osservata nei pazienti trattati con corticosteroidi inalatori rispetto al placebo e nessuna differenza nel rischio di osteoporosi o nel tempo di insorgenza della prima frattura è stata osservata in pazienti in trattamento con corticosteroidi inalatori rispetto ai non trattati. Comunque, tutti questi studi hanno valutato dosi basse/medie di corticosteroidi inalatori, mentre gli effetti sulle ossa di alte dosi non sono stati adeguatamente studiati.

Lo studio di coorte CAMP ha valutato, invece, gli effetti cumulativi di dosi di corticosteroidi orali e inalatori sull'accrescimento minerale osseo. La densità minerale ossea era stata valutata mediante l'assorbimetria a scansione a raggi-x a doppia energia del rachide lombare, all'inizio del trattamento e dopo almeno un *follow-up* della durata media di 7 anni in 877 bambini (93% dei partecipanti). Un significativo effetto dose-dipendente è stato riportato per i corticosteroidi orali sull'accrescimento minerale osseo, con un aumento del rischio di osteopenia riscontrato nei maschi ma non nelle femmine. Per i corticosteroidi inalatori sebbene sia stata riscontrata una lieve riduzione dell'aumento della crescita ossea nei maschi, non è stato evidenziato nessun aumento del rischio di osteopenia. Da un recente *follow-up* di tale studio è emerso che la dose dipendenza tra corticosteroidi orali e riduzione della crescita di tessuto osseo è modificata dalle concentrazioni sieriche di idrossivitamina D; solo i pazienti che presentavano basse concentrazioni di idrossivitamina D ($\leq 74,88$ nmol/L) manifestavano riduzione della crescita ossea come conseguenza di un aumentato uso di corticosteroidi orali. Tali dati suggeriscono che la vitamina D potrebbe prevenire il riassorbimento minerale osseo da corticosteroidi orali quando utilizzati nel trattamento dell'asma. Dati contrastanti, mostrati nello studio *Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study*, suggeriscono che l'uso giornaliero di budesonide per il trattamento di bambini prepuberi potrebbe avere effetti sulla densità minerale ossea. Tale studio randomizzato e a doppio cieco ha assegnato i bambini arruolati in tre gruppi di trattamento: dosi medie di budesonide (800 $\mu\text{g}/\text{die}$ per 1 mese e 400 $\mu\text{g}/\text{die}$ per 5 mesi) seguite da basse dosi di budesonide (200 $\mu\text{g}/\text{die}$); lo stesso regime di budesonide a dosi medie seguito da placebo; o sodio cromoglicato. Le esacerbazioni da asma erano trattate con budesonide per 2 settimane alla dose di 400 μg due volte al giorno in tutti i gruppi in studio. La densità minerale ossea era aumentata in tutti i gruppi in trattamento durante i 18 mesi dello studio. Comunque, alla fine dello studio l'uso regolare di budesonide è risultato in un incremento statisticamente significativo della densità minerale ossea (calcolata come g/cm^2 e Z score) più basso rispetto all'uso del sodio cromoglicato. I trattamenti periodici non influenzano la densità minerale ossea; l'aumento nella densità ossea nel gruppo ricevente solo dosi di budesonide intermittente dopo i primi sei mesi non differisce significativamente da quella degli altri due gruppi.

Il razionale alla base delle differenze tra lo studio CAMP e Helsinki non è chiaro. Dati suggeriscono che gli effetti dei cortisonici inalatori sono più forti durante i primi 6-12 mesi di trattamento. Solo per il primo mese di terapia la coorte di Helsinki utilizza dosi di budesonide più alte rispetto alla coorte CAMP. I risultati dello studio Helsinki sono in contraddizione anche con uno studio della durata di 2 anni sul fluticasone propionato, di 55 bambini di età compresa tra i 6 e i 10 anni. I bambini partecipanti ricevevano una dose iniziale di 1000 $\mu\text{g}/\text{die}$ di fluticasone propionato ridotto ogni 2 mesi a 500 $\mu\text{g}/\text{die}$, 200 $\mu\text{g}/\text{die}$ ed, infine, 100 $\mu\text{g}/\text{die}$ fino alla fine dello studio. Nonostante la significativa riduzione della velocità di crescita nei primi 4 mesi nel gruppo ad alte dosi, nessuna differenza in Z score della densità minerale ossea è stata riportata dopo due anni.

Età e dose-effetto

Una preoccupazione riguardante l'effetto dei corticosteroidi inalatori sulla densità minerale ossea è se la riduzione dell'accrescimento minerale osseo durante l'infanzia porta ad una riduzione del picco di massa ossea in età adulta, con potenziale predisposizione al rischio di fratture e osteoporosi. L'accrescimento osseo nel bambino è trifasico, similmente alla crescita; è rapido nei primi tre anni di vita, poi rallenta, ma rapidamente aumenta durante la

pubertà dove si forma il 50% dell'osso minerale dell'adulto. Comunque, nonostante i pattern di cambiamento molto simili nei processi di crescita ed accrescimento osseo, i meccanismi differiscono sostanzialmente. La nutrizione rappresenta un importante fattore sia per la crescita che per il metabolismo osseo per il quale occorre un adeguato assorbimento di calcio e vitamina D. Inoltre, anche gli esercizi di peso hanno un effetto sull'accrescimento minerale osseo nel bambino. L'effetto dei corticosteroidi sulla densità minerale ossea è mediato da diversi meccanismi, incluso la riduzione dell'assorbimento di calcio e della formazione ossea, l'aumento del riassorbimento osseo e la riduzione degli ormoni sessuali; non è sorprendente che i diversi corticosteroidi manifestino effetti clinici differenti (effetti sulla crescita minerale ossea si riscontrano maggiormente per i corticosteroidi orali ad uso intermittenti mentre effetti sulla crescita sono maggiori dopo trattamento continuo con corticosteroidi inalatori). Inoltre, cambiamenti transienti nella densità minerale ossea nell'infanzia potrebbero non persistere nell'età adulta.

Nessun aumento del rischio di fratture è stato associato con l'uso di corticosteroidi inalatori. Tuttavia, l'esiguo numero di fratture riportate in alcune delle coorti in studio era probabilmente insufficiente per una valutazione accurata di tale *outcome*. Inoltre, studi precedenti hanno documentato come l'asma e le allergie possano influenzare a loro volta la crescita e la salute ossea dei bambini, divenendo fattori confondenti nell'interpretazione degli effetti del trattamento su questi *outcome*. Difatti, poichè la dose di corticosteroidi utilizzata è associata alla gravità dell'asma, risulta complicato limitare l'effetto del *confounding by severity*.

Gestione dell'asma

D'altra parte, l'asma scarsamente controllata può avere effetti sulla crescita. L'uso continuo e a lungo termine di dosi medio-basse di corticosteroidi inalatori è associato ad una diminuzione della gravità dell'asma e del rischio di esacerbazioni che necessitano di corticosteroidi orali, con conseguente riduzione del rischio di osteopenia indotta da corticosteroidi, in quanto quelli inalatori sembrano essere più sicuri di quelli per uso sistemico in termini di aumento della densità minerale ossea nel bambino. Pertanto, i clinici dovrebbero sempre scegliere la dose minima efficace di trattamento topico con corticosteroidi per un buon controllo dell'asma e una minima comparsa di eventi avversi.

Alla luce della revisione della letteratura in merito ad efficacia e sicurezza del trattamento con corticosteroidi inalatori nei bambini, nella tabella successiva sono state suggerite alcune raccomandazioni per ridurre i rischi della terapia steroidea nei bambini con asma.

Bambini con 1-4 anni	Basse dosi di budesonide in soluzione per inalazione tramite nebulizzatore o inalatori spray predosati con distanziatore
	Uso intermittente di alte dosi di corticosteroidi inalatori in bambini con asma intermittente
Bambini con ≥ 5 anni	Iniziare una terapia con corticosteroidi inalatori a basso dosaggio come suggerito dalle linee guida: Beclometasone dipropionato (inalatore spray predosato) 80-160 µg/die; budesonide (<i>inalatore a polvere secca</i>) 180-360 µg/die; budesonide (capsule per soluzione respiratoria) 500 µg/die; ciclesonide 60-160 µg/die; fluticasone furoato (inalatore spray predosato) 160 µg/die; fluticasone propionato (inalatore spray predosato) 88-176 µg/die; fluticasone propionato (<i>inalatore a polvere secca</i>) 100-200 µg/die; mometasone furoato (<i>inalatore a polvere secca</i>) 110 µg/die
	Usare corticosteroidi inalatori con indici terapeutici più alti (fluticasone propionato, mometasone furoato e ciclesonide)
	Misurare l'altezza nei bambini in trattamento con corticosteroidi inalatori ogni 6 mesi
	Considerare l'aggiunta di LABA invece di aumentare le dosi di corticosteroidi in caso di asma non controllata
	Misurare il dosaggio di Vitamina D in bambini con asma persistente o grave
	Incoraggiare i bambini asmatici all'attività fisica con pesi

Riferimento bibliografico: Anne L. Fuhlbrigge et al. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med* 2014. doi S2213-2600(14)70024-4

Parole chiave: corticosteroidi inalatori, crescita, densità minerale ossea, bambini.

Trattamento precoce con acido zoledronico nei pazienti con carcinoma della prostata sensibile alla castrazione e metastasi ossee: risultati dello studio CALGB 90202

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

L'acido zoledronico è un farmaco della classe dei bifosfonati che inibisce potentemente il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti; il farmaco è stato approvato per il trattamento di pazienti con carcinoma prostatico, metastasi ossee, e progressione di malattia, nonostante terapia di deprivazione androgenica – *androgen deprivation therapy* (ADT). Il trattamento con acido zoledronico ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi correlati allo scheletro - *skeletal-related events* (SREs) in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione e con metastasi ossee, ma un eventuale ruolo di questo farmaco nelle fasi precoci della malattia deve essere indagato.

Questo studio clinico randomizzato e controllato ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento precoce con acido zoledronico nei pazienti con carcinoma sensibile alla castrazione, con la somministrazione di acido zoledronico a dosi standard iniziata dopo progressione della malattia resistente alla castrazione.

I pazienti idonei allo studio avevano età ≥ 18 anni, adenocarcinoma prostatico confermato istologicamente, almeno una metastasi ossea rilevata tramite immagine radiografica (scintigrafia ossea, risonanza magnetica, tomografia computerizzata o radiografia) e stato di performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) da 0 a 2. Tutti i pazienti presentavano valori di *clearance* della creatinina superiori a 30 ml/min. I pazienti ricevevano ADT (orchiectomie bilaterali, agonisti o antagonisti dell'ormone di liberazione delle gonadotropine) per un periodo ≤ 6 mesi prima della randomizzazione e continuavano la ADT durante lo studio. I pazienti trattati con ADT intermittente non erano inclusi nello studio. I criteri di esclusione comprendevano radioterapia nelle 4 settimane precedenti l'inizio dello studio, precedente trattamento con bifosfonato o precedente trattamento con radiofarmaci. Inoltre sono stati esclusi i pazienti sottoposti ad ADT in qualsiasi momento, nel periodo precedente i 6 mesi dall'arruolamento ed i pazienti con calcio sierico corretto inferiore a 8 mg/dl o ≥ 11.6 mg/dl. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in cieco, acido zoledronico o placebo (soluzione salina sterile) per via endovenosa per 15 minuti, una volta a settimana. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di performance ECOG (da 0 a 1 o 2) ad un precedente SRE (sì o no) ed ai livelli di fosfatasi alcalina ($<$ o \geq limite superiore). Per i pazienti con *clearance* della creatinina basale maggiore di 60 ml/min, la somministrazione di acido zoledronico è stata di 4,0 mg, mentre per quelli con *clearance* di creatinina di 50-60 ml/min, 40-49 ml/min e 30-39 ml/min, le dosi di acido zoledronico sono state rispettivamente 3,5 mg, 3,3 mg e 3,0 mg. Per i pazienti con valori di creatinina inferiori a 1,4 mg/dl al momento dell'entrata in studio, era richiesto un aumento di farmaco $\geq 0,5$ mg/dl fino al ritorno dei valori di creatinina $\leq 110\%$ dei valori basali, mentre per quelli con valori di creatinina $\geq 1,4$ mg/dl, era richiesto un aumento di $\geq 1,0$ mg/dl, fino al ritorno dei valori di creatinina $\leq 110\%$ dei valori basali. Il ritardo del trattamento per un periodo superiore a 4 settimane a causa dell'aumento dei valori di creatinina, determinava la sospensione del trattamento in studio. I pazienti continuavano il trattamento fino alla progressione della malattia, che era definita come l'insorgenza di una nuova metastasi o l'aumento del valore di *prostate-specific antigen* (PSA) – definito come tre aumenti consecutivi di PSA valutati a distanza di 2 settimane ed almeno un valore di PSA > 4 ng/ml. Al momento della progressione della malattia, i pazienti iniziavano il trattamento in aperto con acido zoledronico per via endovenosa (infusione di 15 minuti ogni 3 settimane). Durante lo studio è stato mantenuto il trattamento in cieco ed i pazienti continuavano il farmaco fino alla prima insorgenza di SRE. I pazienti proseguivano la terapia con ADT standard ed assumevano integratori di calcio (500 mg/die) e vitamina D (400-500 UI). La valutazione dei pazienti è stata effettuata ad ogni ciclo di trattamento (ogni 4

settimane durante il trattamento in cieco ed ogni 3 settimane durante il trattamento in aperto).

L'endpoint di efficacia primario era il tempo alla prima insorgenza di SRE, definito come radioterapia ossea, frattura clinica, compressione sulla corda spinale, intervento chirurgico osseo, o morte per carcinoma prostatico. Poiché la maggior parte dei pazienti manifestava una progressione della malattia a livello scheletrico prima del decesso, la morte per carcinoma prostatico era inclusa nella definizione di SRE. Gli endpoints secondari erano la sopravvivenza totale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sicurezza. PFS è stata definita come l'intervallo tra la data di randomizzazione e la prima progressione a livello osseo, l'aumento di PSA o il decesso. Gli eventi avversi sono stati classificati utilizzando la *Common Terminology Criteria* per gli eventi avversi versione 3.

Fra Gennaio 2004 e Maggio 2012 sono stati randomizzati 645 pazienti (323 con acido zoledronico e 322 con placebo). Sono stati riportati 299 SREs (147 pazienti con acido zoledronico e 152 con placebo). Il tempo mediano di prima insorgenza di SRE era 31,9 mesi per acido zoledronico (95% CI 24,2-40,3) e 28,8 mesi per placebo (95% CI 25,3-37,2). Non sono state registrate differenze statisticamente significative nel tempo alla prima insorgenza di SRE tra i trattamenti in studio [Hazard Ratio (HR) 0,97; 95% CI 0-1,174; p=0,385]. Sono stati riportati 441 eventi PFS (gruppo acido zoledronico, n=211; gruppo placebo, n=230). I tempi mediani di PFS erano 10,6 mesi (95% CI 8,5-15,4) e 9,2 mesi (95% CI 8,0-11,9) rispettivamente per acido zoledronico e placebo. La maggior parte degli eventi includevano l'aumento di PSA (70%), la progressione ossea (22%) e il decesso (8%): HR aggiustato 0,89; 95% CI 0,74-1,07; p=0,22 per acido zoledronico vs placebo. La sopravvivenza complessiva è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 37,9 mesi (95% CI 34,2-49,2) per acido zoledronico vs 36,0 mesi (95% CI 30,2-41,6) per placebo (HR 0,88; 95% CI 0,70-1,12; p=0,29). I dati di sicurezza sono stati riportati in 618 pazienti (96%). L'incidenza complessiva di eventi avversi di grado 3 o maggiori è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 14% nel gruppo acido zoledronico (95% CI 11%-19%) e 12% nel gruppo placebo (95% CI 8%-16%).

Dai risultati dello studio, è emerso che il trattamento precoce con acido zoledronico nel carcinoma prostatico sensibile alla castrazione non è associato ad una riduzione del rischio di SRE in confronto alla terapia iniziata dopo la progressione della malattia. La sopravvivenza complessiva e l'incidenza di eventi avversi sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento. I punti di forza maggiori di questo studio includono il disegno dello studio randomizzato e controllato con placebo e la definizione di SRE focalizzata sugli esiti clinicamente rilevanti di radiazione ossea, fratture cliniche, compressione sulla corda spinale, interventi chirurgici a livello osseo o morte per carcinoma della prostata. Sebbene, la sospensione precoce del trattamento possa aver limitato la potenza dello studio, i risultati sembrano escludere qualsiasi sostanziale beneficio di acido zoledronico precoce sul rischio di SRE negli uomini con malattia sensibile alla castrazione, anche nel caso in cui l'analisi si fosse protratta fino al termine. Inoltre, questo studio suggerisce la mancanza del beneficio di un trattamento mirato sugli osteoclasti, in quanto la terapia ADT tiene sufficientemente sotto controllo la malattia. Comunque i risultati di questo studio non minimizzano l'importanza di una valutazione del rischio di fratture nei pazienti sopravvissuti al carcinoma della prostata o la necessità di una terapia farmacologica utile a prevenire l'osteoporosi e le fratture nei pazienti a rischio.

Il trattamento precoce con acido zoledronico nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico, sensibile alla castrazione, non è associato ad una riduzione del rischio di SRE. I risultati di questo studio non supportano l'uso di acido zoledronico o altre terapie dirette sugli osteoclasti nella prevenzione di SRE, nella fase precedente la progressione della malattia.

Parole chiave: acido zoledronico, carcinoma della prostata metastatico, RCT

Conflitto di interessi: Vogelzang N ha ricevuto compensi come consulente e onorari da Novartis, Dendreon, Janssen Pharmaceuticals, Bayer Health Care Pharmaceuticals, Glaxo Smith Kline, Pfizer, Astellas Pharma, Physicians' Education Resource; Stadler W ha ricevuto compensi come consulente da Novartis; Saad F ha ricevuto compensi come consulente e fondi di ricerca da Novartis e Amgen; Morris M ha ricevuto compensi come consulente da Millennium Pharmaceuticals, Bayer Health Care Pharmaceuticals e fondi di ricerca da Sanofi Aventis, Bayer Health Care Pharmaceuticals, EXINI Diagnostics, Algeta.

Riferimenti bibliografici

Smith MR et al. *Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance)*. J Clin Oncol. 2014 Apr 10;32(11):1143-50. doi: 10.1200/JCO.2013.51.6500. Epub 2014 Mar 3.

Trattamento delle coliche infantili con il probiotico *Lactobacillus reuteri*: un trial randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le coliche, o un pianto eccessivo senza causa nota, colpiscono fino al 20% dei bambini e costituiscono un carico importante per le famiglie e i servizi sanitari. Spesso per definire le coliche infantili si utilizzano i criteri di Wessel: pianto o agitazione ≥ 3 ore al giorno, per ≥ 3 giorni a settimana, per 3 settimane, in bambini di età < 3 mesi. Sebbene si risolvano spontaneamente a 3-4 mesi dalla nascita, sono associate a depressione materna, cessazione precoce dell'allattamento al seno, e *sindrome del bambino scosso*. Nonostante decenni di ricerche, le cause delle coliche infantili restano sconosciute. Le ipotesi psicosociali includono una scarsa interazione materno-infantile, ansia e depressione materne, e temperamento difficile del bambino. Le teorie gastrointestinali suggeriscono l'aumento di gas intra-addominale, l'iperperistalsi, e il dolore viscerale. Non esiste un unico trattamento efficace, e le linee guida raccomandano di basare la gestione della condizione sul supporto e sulla rassicurazione dei genitori. L'utilizzo di formulazioni di latte ipoallergenico o l'eliminazione delle proteine del latte vaccino dalla dieta della madre che allatta potrebbero essere efficaci. I farmaci anticolinergici come la dicicloverina sono efficaci, ma hanno effetti collaterali potenzialmente pericolosi, quali difficoltà respiratorie e coma. Recentemente, le ricerche si sono focalizzate sull'utilizzo dei probiotici. Sembra che i bambini con coliche abbiano un'aumentata concentrazione intestinale di organismi produttori di gas e proteobatteri quali *Escherichia coli*. La colonizzazione con certi microrganismi intestinali delle specie *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* potrebbe proteggere i bambini dal distress, promuovendo la varietà microbica intestinale, riducendo le concentrazioni di proteobatteri e batteri coliformi produttori di gas, e l'infiammazione intestinale. Una recente meta-analisi di tre piccoli studi randomizzati controllati, condotti su bambini allattati al seno con coliche, ha riportato che il *Lactobacillus reuteri* ha ridotto notevolmente la durata del pianto a 21 giorni dall'inizio della supplementazione. Tuttavia, gli studi avevano delle limitazioni e tutti esaminavano un gruppo altamente selezionato di bambini. Gli effetti di *Lactobacillus reuteri* sui bambini nutriti con latte artificiale non erano mai stati indagati in precedenza.

Lo scopo dello studio è determinare se il probiotico *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 riduceva il pianto o l'agitazione in un ampio campione di bambini con coliche, di età < 13 settimane, allattati al seno o artificialmente.

È uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, svolto in centri di cura di primo e secondo livello, a Melbourne, Australia. Tra agosto 2011 e agosto 2012, sono stati arruolati bambini sani nati a termine, di età < 13 settimane, allattati al seno o con latte formulato, che rispondevano ai criteri Wessel per pianto o agitazione, e sono stati randomizzati a ricevere il probiotico 1×10^8 cfu (colony forming unit, unità formanti colonie) o il placebo per via orale, una volta al giorno per un mese. La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di allattamento (al seno vs artificiale) e all'età (≤ 6 settimane vs > 6 settimane). I criteri di esclusione erano: peso < 2500 grammi alla nascita; deficit di crescita; problemi medici maggiori; allergia alle proteine del latte vaccino (confermata dalla risoluzione dei sintomi dopo 2 settimane di formula ipoallergenica o dieta di esclusione seguita dalle madri che allattavano al seno); assunzione di solidi, antibiotici o *Lactobacillus reuteri* all'inizio dello studio. Inoltre sono stati esclusi i figli di madri che assumevano il probiotico all'inizio dello studio e i bambini i cui caregiver avevano una conoscenza della lingua inglese insufficiente per compilare i questionari.

L'aderenza è stata misurata dai report settimanali dei genitori tramite un diario, e la non-aderenza era definita dall'interruzione dell'intervento entro le prime due settimane. Inoltre i flaconi sono stati pesati all'inizio e alla fine del trattamento. In 65 campioni fecali è stata analizzata la presenza di *Lactobacillus reuteri*. Gli eventi avversi sono stati registrati dai genitori settimanalmente.

L'outcome primario era la durata giornaliera media del pianto o dell'agitazione a 1 mese dall'inizio del trattamento, sulla base delle informazioni riportate dai genitori in un apposito diario. Gli outcome secondari erano numerosi. Alcuni sono stati valutati a 7, 14, 21 giorni, 1 e 6 mesi tramite il diario: la durata giornaliera media del pianto o dell'agitazione, il numero di episodi/die e la durata del sonno del bambino; altri sono stati valutati a 1 e/o 6 mesi mediante questionari validati*: la salute mentale della madre (Edinburgh postnatal depression subscale), il funzionamento familiare e quello del bambino (paediatric quality of life inventory), la qualità di vita dei genitori (quality adjusted life years scores). Sono stati inoltre indagati i cambiamenti nei microbioti intestinali infantili (varietà microbica fecale, colonizzazione con *Escherichia coli*), e i livelli di calprotectina fecale a 1 mese, con tecniche di biologia molecolare.

Dei 167 bambini arruolati, 85 sono stati randomizzati a ricevere il probiotico e 82 il placebo. Il 76% era valutabile per l'outcome primario (n=127, 67 probiotico e 60 placebo); alcuni bambini sono stati esclusi per perdita al follow-up (n=11, 2 probiotico e 9 placebo) e mancanza di dati (n=29, 16 probiotico e 13 placebo). Le caratteristiche dei due gruppi al basale erano simili, tranne una maggior prevalenza di maschi nel gruppo placebo. L'arruolamento è avvenuto principalmente al Royal Children's Hospital emergency department (73%).

Nel corso dello studio, si è verificato un declino stabile nella durata giornaliera di pianto o agitazione in entrambi i gruppi. I valori medi sono stati aggiustati per genere, età, modalità del parto, tipo di allattamento, storia familiare di atopia e durata di pianto e agitazione al basale. A 1 mese, il gruppo trattato con probiotico piangeva o si agitava in media 49 min/die in più rispetto al gruppo placebo (95% IC, 8-90, P=0.02); questo era dovuto principalmente a una maggiore agitazione (differenza media aggiustata: 52 min/die, 95% IC, 19-84, P=0.002), che è stata riportata anche ai giorni 7, 14 e 21 (differenza media 26-32 min/die, P tra 0.02 e 0.03). Sebbene la durata di pianto o agitazione si siano ridotti in entrambi i gruppi durante lo studio, il declino a 1 mese era maggiore per il placebo, con una differenza media nella riduzione di 46 min (95% IC, da -7 a 99, P=0.09). A 6 mesi, non c'erano differenze tra i due gruppi (7 min/die, 95% IC, da -47 a 34, P=0.75). A 1 mese, il 40% dei bambini nel gruppo di trattamento (n=27) e il 48% del placebo (n=29) ha mostrato una riduzione nella durata di pianto o agitazione $\geq 50\%$ (odds ratio 0.7, 95% IC, 0.4-1.3, P=0.23).

Tutti gli outcome secondari erano simili nei due gruppi, a 1 e 6 mesi. A 1 mese, il gruppo trattato con *Lactobacillus reuteri* dormiva mediamente 47 min/die in meno (95% IC, da -90 a -3, P=0.04). Le analisi dei campioni fecali a 1 mese (probiotico n=31, placebo n=34) non hanno evidenziato differenze in varietà microbica (P=0.16), livelli di calprotectina (P=0.49) o carica di *Escherichia coli* (P=0.70). Tuttavia, i bambini di entrambi i gruppi con una riduzione a 1 mese di pianto o agitazione $\geq 50\%$ avevano livelli di calprotectina significativamente inferiori rispetto ai non-responders (n=50 vs 52, differenza media 96.6 mg/Kg, 95% IC, 5.1-188.1, P=0.04), sebbene i punteggi di varietà microbica ed *Escherichia coli* fossero simili.

A 1 mese, nei bambini allattati esclusivamente al seno, la durata totale di pianto o agitazione era simile tra gruppo di trattamento e placebo (differenza media aggiustata 19 min, 95% IC, da -49 a 87, P=0.57, n=50). Inoltre, non c'erano differenze significative nei bambini > 6 settimane e in quelli con o senza storia familiare di atopia. Al contrario, nel gruppo probiotico, i bambini nutriti con latte artificiale piangevano o si agitavano in media 78 min in più (95% IC, 25-132, P=0.005, n=71), e quelli <6 settimane 88 min in più (95% IC 16-160, P=0.02, n=50), rispetto ai bambini corrispondenti del gruppo di controllo. In entrambi i casi, questo dipendeva dall'agitazione (differenza media aggiustata 63 min/die, 95% IC 21-104, P=0.004 per i bambini alimentati con formula e 67 min/die, 8-126, P=0.03 per quelli ≤ 6 settimane).

L'aderenza al trattamento riportata era elevata (82% probiotico e 80% placebo). Le analisi dei campioni fecali hanno mostrato che a 1 mese il 45% dei bambini del gruppo sperimentale era colonizzato da *Lactobacillus reuteri* vs 0% del placebo. Non si sono verificati eventi avversi correlati allo studio.

Gli autori concludono che in un'ampia coorte di bambini con coliche sufficientemente gravi da indurre i genitori a cercare assistenza sanitaria in emergenza, il trattamento con *Lactobacillus reuteri* non ha ridotto il pianto o l'agitazione, né ha migliorato il sonno dei bambini, la salute

mentale materna, il funzionamento familiare e infantile, o la qualità di vita. I bambini alimentati con latte formulato e trattati con il probiotico si agitavano di più dei corrispettivi del gruppo placebo. Il trattamento non ha modificato la varietà microbica fecale, la colonizzazione con *Escherichia coli*, o i livelli di calprotectina. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare quali sottogruppi di bambini con coliche potrebbero eventualmente beneficiare dei probio.

Il trattamento con *Lactobacillus reuteri* non ha apportato benefici a un campione di neonati con coliche, allattati al seno o con latte formulato. I risultati differiscono da quelli di precedenti studi di dimensioni minori su popolazione selezionata, e non supportano la raccomandazione dell'utilizzo routinario di probiotici nella gestione delle coliche infantili.

Parole chiave: coliche infantili, probiotici, RCT.

Riferimento bibliografico: Sung V et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014;348:g2107. doi: 10.1136/bmj.g2107.

Conflitti di interesse: due autori collaborano con Nestlé e Nutricia (Danone).

Note

**Edinburgh postnatal depression subscale: questionario costituito da 10 item per valutare la depressione postpartum, in cui i punteggi più elevati indicano minor salute mentale. Un punteggio ≥ 10 in ambito comunitario e ≥ 12 in ambito clinico individua una depressione postnatale.*

Paediatric quality of life inventory infant subscale: questionario a 36 item per misurare il funzionamento fisico, emotivo, sociale e cognitivo del bambino.

Paediatric quality of life inventory family impact subscale: questionario a 5 item per valutare il funzionamento familiare, in cui i punteggi maggiori indicano un buon funzionamento.

Assessment of quality of life (AQoL-4R): questionario a 12 item per valutare la qualità di vita dei genitori espressa come risparmio economico derivante dal miglioramento della salute.

Effetto del dosaggio di statine, della durata del trattamento e dello spessore del tessuto adiposo epicardico sulla ricorrenza di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La fibrillazione atriale (FA) è il tipo di aritmia più frequente nella popolazione generale. La cardioversione elettrica (CE) permette di convertire facilmente una FA atriale in ritmo sinusale con conseguente riduzione del rischio di progressione della patologia. La procedura è particolarmente utile in soggetti sintomatici o con recente diagnosi di FA o in caso di FA postoperatoria. Nonostante l'elevata percentuale di successi ottenuti mediante CE, l'aritmia frequentemente si ripresenta entro 3 mesi dall'esecuzione della procedura. Oltre ai processi di rimodellamento cardiaco, nella ricorrenza della FA giocherebbe un ruolo molto importante l'infiammazione. Il tessuto adiposo epicardico è ritenuto responsabile della liberazione di citochine infiammatorie che possono avere un importante ruolo nella patogenesi e ricorrenza della FA, infatti, è stata ipotizzata un'associazione tra spessore del grasso epicardico ed insorgenza di FA. Il trattamento con statine, al di là dell'effetto ipocolesterolemizzante, determina riduzione dei livelli di proteina C reattiva e quindi dello stato infiammatorio generale dell'organismo per cui tale classe di farmaci potrebbe risultare utile nella prevenzione e nella ricorrenza della FA. I trial clinici tuttavia ad oggi hanno presentato risultati contrastanti al riguardo.

Per tali motivi è stato condotto questo studio clinico allo scopo di investigare l'effetto tempo-dipendente del trattamento con statine ed il ruolo dello spessore di tessuto adiposo epicardico al baseline sul mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica.

Lo studio prospettico, osservazionale, di coorte, singolo centro è stato condotto all'ospedale Kosin University Gospel della Corea del Sud. Sono stati arruolati 163 pazienti affetti da FA persistente (con durata di almeno un mese) e sottoposti a procedura di CE nel periodo che andava da gennaio 2004 a luglio 2012. La presenza di FA veniva stabilita dall'assenza dell'onda P, dalla presenza di continua attività elettrica atriale e da intervalli RR irregolari all'elettrocardiogramma (ECG). I criteri di esclusione comprendevano: precedente ablazione transcatetere per FA, CE per fibrillazione ventricolare/tachicardia ventricolare, impianto di pacemaker per sindrome del nodo del seno dopo CE, sindrome coronarica acuta, età <18 anni, instabilità emodinamica, abuso di alcol, precedente uso di statine, gravidanza, malattia epatica severa e malattia renale severa. In base all'utilizzo o meno di statine popolazione in studio veniva divisa in due gruppi: gruppo trattato con statine ($n = 63$) e gruppo non trattato con statine ($n = 100$). Il trattamento con statine veniva assegnato a pazienti aterosclerotici affetti da vasculopatia coronarica, aterosclerosi carotidea, arteriopatia periferica, stroke o diabete mellito. Nel gruppo di pazienti trattati si tendeva ad assegnare dosi più elevate di statine a chi presentava un rischio maggiore di ricorrenza di FA rappresentato dalla presenza di ingrandimento dell'atrio sinistro >45 mm e maggiore durata della FA. Veniva eseguito un ecocardiogramma transtoracico e transesofageo allo scopo di valutare la presenza di trombi intracardiaci e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE %). La presenza di grasso epicardico veniva identificata dallo spazio eco-privo nello strato pericardico. Veniva utilizzato per la cardioversione un defibrillatore esterno ad onda bifasica a 100 e 200 J. Una valida CE veniva definita dalla presenza di ritmo sinusale della durata >1 min. dopo lo shock. Dopo la prima CE il paziente veniva monitorato all'ECG, e in caso di insuccesso si applicava un secondo shock a 200 J. I pazienti con CE fallimentare venivano esclusi dallo studio. L'endpoint primario era rappresentato dal mantenimento del ritmo sinusale (RS) dopo CE a 1, 3, 6 e 12 mesi, documentato dall'ECG. I pazienti con RS all'ECG venivano sottoposti ad controllo con Holter 24/48 ore per monitorare l'eventuale comparsa di episodi parossistici di FA. I soggetti che avessero presentato FA o qualsiasi aritmia di durata >30 secondi documentata all'ECG Holter a 12 derivazioni anche a distanza, venivano considerati positivi per l'endpoint primario. Venivano inclusi nell'analisi 163 pazienti con FA, di questi, la maggior parte era di sesso maschile (114/163, 69.9 %) e con un'età media di 59.4 anni. Il 39 % ($n = 63$) dei soggetti riceveva atorvastatina dopo CE, e i dosaggi prescritti andavano da 10 a 40 mg [40 mg ($n = 12$), 20 mg ($n = 19$) and 10 mg ($n = 32$)]. L'amiodarone è stato il farmaco antiaritmico più prescritto ($n = 73$) mentre altri antiaritmici come propafenone e flecainide venivano prescritti solo ad una piccola quota di pazienti ($n = 7$) al baseline. Le caratteristiche cliniche al baseline erano ben distribuite tra le due popolazioni in studio.

Non si osservava differenza significativa nel mantenimento del RS tra i due gruppi immediatamente dopo CE (gruppo statine; 85.7 % vs. no statine; 84.8 %, $p = 0.535$), dopo un mese (71.0 vs. 59.1 %, $p = 0.091$), o dopo 3 mesi (63.2 vs. 50.0 %, $p = 0.086$). Tuttavia i tassi di mantenimento del RS erano significativamente superiori dopo 6 mesi nel gruppo trattato con statine (61.8 vs. 42.9 %, $p = 0.024$), e tale differenza persisteva a 12 mesi (60.1 vs. 36.4 %, $p = 0.001$). Anche l'analisi di Kaplan-Meier dimostrava una maggiore probabilità di mantenimento del RS nei pazienti trattati con statine rispetto ai controlli ($p = 0.046$, log-rank test). L'analisi univariata della ricorrenza di FA mostrava una correlazione positiva tra le caratteristiche al baseline di spessore di grasso epicardico, diabete mellito, stroke, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, indice diametro e volume dell'atrio destro, colesterolo HDL e trattamento con statine erano associati a ricorrenza di FA dopo 12 mesi. Lo spessore dell'adipe epicardico era significativamente associato alla dimensione atriale ($r = 0.19$, $p = 0.017$). L'analisi di regressione logistica multivariata veniva utilizzata allo scopo di eliminare ogni possibile fattore di confondimento sul mantenimento del RS dopo CE con le variabili di valore <0.10 nell'analisi multivariata. Tale analisi mostrava che lo spessore dell'adipe epicardico, il diametro atriale ed il colesterolo HDL influivano significativamente sul mantenimento del ritmo sinusale per tutti i periodi successivi alla CE. Tuttavia solo il trattamento con statine contribuiva al mantenimento del RS dopo 6 o 12 mesi dalla CE.

Dai dati che emergono da questo studio si può affermare che il trattamento con statine assieme al ridotto spessore di grasso epicardico sono associati ad un più alto tasso di mantenimento di ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale dopo cardioversione

elettrica. Il maggiore beneficio ottenuto dal trattamento si è osservato dopo 6 mesi di utilizzo di statine e gli effetti positivi ottenuti si sono mantenuti per il periodo residuo di osservazione.

Limiti dello studio: i principali limiti dello studio sono rappresentati dal disegno prospettico associato alla mancanza di randomizzazione e del cieco. La ricorrenza di FA potrebbe essere stata sottostimata, specialmente in quei pazienti che potrebbero aver presentato episodi asintomatici ed auto risolti e quindi non registrati. Sebbene siano stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da sindrome coronarica, è possibile che il trattamento con statine abbia potuto bloccare la progressione di un'aterosclerosi in quei soggetti con FA a patogenesi aterosclerotica coronarica. Infine, a causa del piccolo campione di popolazione in esame ed alla natura osservazionale dello studio esiste la possibilità che i risultati ottenuti siano dei falsi-positivi.

Parole chiave: statine, fibrillazione atriale, cardioversione elettrica, spessore grasso epicardico

Conflitto di interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: *Kyoung-Im Cho et al. Impact of duration and dosage of statin treatment and epicardial fat thickness on the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Heart Vessels 2014.*

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Una revisione sistematica sull'approccio infermieristico ai dispositivi medici

A cura del Dott. Dario Botti

Nella pratica clinica viene richiesto al personale infermieristico un approccio olistico nell'utilizzo di dispositivi medici, per esempio durante la misurazione di parametri vitali (es. monitor), medicazioni, supporto di funzioni vitali (es. ventilazione, circuito per emodialisi), miglioramento della gestione del paziente (es. mobilizzatori e sollevatori) oltre che fornire altre funzionalità specifiche (es. defibrillatori, scaldafiumi e coperte termiche).

Lo scopo di questa revisione sistematica è stato raccogliere ed esaminare tutta la letteratura esistente relativa all'approccio infermieristico nell'uso dei dispositivi medici al fine di descrivere i compiti degli infermieri e identificare i fattori che influenzano questa capacità.

La ricerca sulla letteratura pubblicata è avvenuta dal 1985 a Giugno 2013; sono stati selezionati sei database, utilizzando le parole chiave "infermiere", "atteggiamento" e "device". Sono stati applicati i criteri d'esclusione che prevedevano una pubblicazione estranea dalle riviste di categoria, tesi di ricerca e atti di congressi, approfondimenti non rilevanti che includevano istruzioni operative sull'uso dei dispositivi medici, oppure studi metodologicamente errati.

Su un totale di 30 studi individuati più di un terzo è stato condotto negli USA (n=13); gli anni di pubblicazione si sono concentrati soprattutto dal 2000 in avanti.

Dieci studi avevano un approccio qualitativo, di cui 2 di tipo fenomenologico, 3 di "grounded theory" e 5 non specificati; 20 studi avevano un approccio quantitativo, di cui 16 erano inchieste a campione.

Fra gli studi esaminati 18 si sono focalizzati sulle capacità infermieristiche nell'utilizzo di dispositivi medici, includendo *device* ad uso endovenoso (n=7), monitoraggio clinico (n=6), *device* per il sollevamento dei pazienti (n=3) e autocura del paziente (n=2).

La rapida ascesa nell'utilizzo di *device* sempre più complessi anche nella pratica clinica quotidiana non è stata accompagnata da una crescita nello studio dei dispositivi medici, oltre

che all'approccio da parte degli operatori sanitari maggiormente coinvolti come il personale infermieristico, dato che la revisione ha selezionato solo 30 studi nell'arco di quasi 30 anni.

Fra tutti gli studi selezionati nessuno ha evidenziato un sostanziale miglioramento in termini di sviluppo nella pratica infermieristica o implementazione nell'approccio occupazionale; solo uno studio è effettivamente di alta qualità a causa di un campione più numeroso e una raccolta dei dati rigorosa: inoltre la maggioranza degli studi non parte da una serie di considerazioni precedenti relative al dispositivo medico analizzato. Per concludere, questa revisione non può offrire né una sintesi né una vera metanalisi dell'approccio globale dal punto di vista infermieristico utilizzando studi così disparati.

Gli studi descrivono fondamentalmente 4 categorie di *device*, rilevando un panorama complesso e variegato: gli infermieri portano il loro contributo all'utilizzo di dispositivi medici identificando difficoltà nell'utilizzo e mancanza di optional, oltre che a mancanza di autonomia o un'aumentata richiesta di aiuto da parte del *caregiver*, dando così una percezione negativa dell'apparecchiatura.

La mancanza, comunque, di studi ben formulati sottolinea la carenza di contestualizzazione del *device* nell'ambiente e nella situazione in cui verrà utilizzato.

Questa revisione sottolinea, dunque, che sono necessari ulteriori studi circa il buon uso del dispositivo medico, anche in luce dell'implementazione e dell'uso sicuro del *device* in un mondo tecnologico sempre più avanzato, dove il ruolo dell'infermiere assume maggiore centralità nella cura del paziente.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: infermieri, dispositivi medici, revisione sistematica

Riferimenti bibliografici:

Zhang W. et al, Nurses attitudes towards medical devices in healthcare delivery: a systematic review. *J Clin Nurs.* 2014 Apr 3. doi: 10.1111/jocn.12601. [Epub ahead of print].

Progettazione di dispositivi medici per gli adolescenti: un case study su un dispositivo per la fisioterapia della fibrosi cistica

A cura delle Dott.sse Eleonora Veglia e Arianna Carolina Rosa

La popolazione di pazienti che utilizza dispositivi medici non è omogenea e dato che i produttori di dispositivi medici si focalizzano prevalentemente sui bambini, sugli adulti e sugli anziani, la conseguenza è che gli adolescenti spesso devono utilizzare dispositivi progettati per adulti o bambini.

Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare la relazione tra il dispositivo acapella® e l'appropriatezza d'uso da parte degli adolescenti, nonché come la progettazione possa influenzare l'aderenza e quale ruolo gioca il dispositivo nel trattamento di condizioni croniche attraverso uno studio sulla fibrosi cistica, una patologia che influenza la salute biologica, mentale e psicosociale degli adolescenti.

A tal fine, lo studio, condotto in Inghilterra presso il *Queen's Medical Center and City Hospital* di Nottingham, ha reclutato 22 partecipanti di età compresa tra 11 e 20 anni con una pregressa (dai 3 mesi ai 4 anni, ma che aveva abbandonato il dispositivo a favore di dispositivi o terapie alternative; n=6) o attuale (n=16, di cui 2 definiti nuovi utilizzatori, ovvero avevano un'esperienza d'uso inferiore a 2 settimane) esperienza nell'uso del dispositivo acapella®. Tutti i partecipanti avevano usato altri dispositivi per la fisioterapia o tecniche di *clerance* delle vie aeree.

Acapella® è un dispositivo portatile pronto all'uso per la fisioterapia della fibrosi cistica comunemente usato dagli adolescenti che combina le caratteristiche resistive della pressione

espiratoria positiva di una valvola PEP con le caratteristiche vibranti di una valvola *flutter* al fine di mobilitare le secrezioni delle vie aeree, aiutando così a ridurre le infezioni.

I partecipanti sono stati sottoposti ad una intervista semi-strutturata in cui venivano richiesti: l'esperienza con altri dispositivi, di valutare l'attuale dispositivo *acapella*® con particolare riferimento agli aspetti positivi e negativi, di suggerire idee per rendere il dispositivo più rispondente alle loro esigenze ed alle esigenze degli adolescenti in generale, il *feedback* sulla loro esperienza durante lo studio e la metodologia usata nell'intervista.

I risultati mostrano che gli adolescenti che utilizzano tecnologie medicali desiderano che siano rispettate le loro abilità e la loro indipendenza; in particolare, desiderando soprattutto essere autonomi, vorrebbero che i dispositivi medici fossero loro di aiuto nel diventare indipendenti. Rispetto ad *acapella*® è emerso che questo dispositivo non facilita la gestione della fibrosi cistica a causa della mancanza di un meccanismo di *feedback* che supporti l'utilizzatore nell'uso a lungo termine, mancanza che viene avvertita dagli adolescenti come un ostacolo alla loro autonomia ed indipendenza. Dodici partecipanti hanno riportato che funzioni quali interfacce e allarmi programmabili per la fisioterapia respiratoria routinaria e/o per monitorare la durata e la frequenza delle sessioni fisioterapiche potrebbero facilitare l'indipendenza e ridurre l'ingerenza dei genitori. In particolare, è stato suggerito che se il dispositivo potesse mandare un segnale al medico su come è stato usato *acapella*®, questo potrebbe ridurre i tempi di visita ed aumenterebbe quello per la discussione sulla salute e sullo stile di vita.

In merito all'aderenza, 12 partecipanti hanno dichiarato che la loro motivazione era bassa, soprattutto a causa della natura ripetitiva dell'esercizio. Gli adolescenti di maggiore età sono risultati più motivati nel breve termine, probabilmente perché in grado di comprendere i benefici a lungo termine che si possono trarre dall'uso rispetto agli inconvenienti a breve termine che ne derivano. I soggetti di età ≤ 16 anni hanno invece espresso il desiderio di essere intrattenuti durante la fisioterapia. Dieci partecipanti hanno fornito suggerimenti su come modificare il dispositivo per renderlo più accettabile socialmente anche da un punto di vista estetico.

Il miglioramento dell'efficienza è stato identificato come un fattore che potrebbe aiutare il dispositivo ad adattarsi alla vita degli adolescenti. In particolare, la mancanza di un *feedback* ha contribuito ad una mancata percezione di beneficio. La discrezione, in termini di non attirare l'attenzione, è un altro fattore risultato importante. I misuratori di glicemia sono stati considerati più discreti e socialmente accettabili di *acapella*®. La metà dei partecipanti ha abbandonato *acapella*® per provare altri dispositivi e tecniche perché questo dispositivo non si adattava al loro stile di vita.

Diciassette partecipanti hanno specificamente discusso il problema del luogo di utilizzo. Sei maschi hanno ammesso di utilizzarlo solo a casa, mentre tutte le femmine hanno dichiarato di farne uso anche a scuola, in macchina, a casa di amici o fidanzato. La differenza dei luoghi d'uso è risultata anche correlata all'età, con una più ampia sfera di utilizzo per gli adolescenti di età maggiore. Sette partecipanti hanno poi identificato le vacanze come un problema per l'aderenza; alcuni percepiscono le vacanze come un *break* dalla fisioterapia.

Inoltre, i risultati suggeriscono che i dispositivi medici possono fornire uno strumento per la comunicazione con familiari e medici e possono supportare gli adolescenti nell'assumersi la responsabilità della gestione della loro condizione di salute.

Dai dati emerge quindi che la progettazione del dispositivo in funzione di aspetti personali e sociali degli utilizzatori può influenzare l'aderenza degli adolescenti. Attualmente, i dispositivi non giocano un grande ruolo nel trattamento delle condizioni croniche, ma secondo i pazienti una variazione progettuale del dispositivo potrebbe migliorare l'aderenza, la gestione autonoma della malattia e facilitare la transizione degli adolescenti allo stato di adulti.

Tra i limiti dello studio gli autori riportano: il contesto ospedaliero dell'intervista, che potrebbe aver causato un atteggiamento di censura da parte dei partecipanti.

In conclusione, lo studio evidenzia che: gli adolescenti sono in grado di apprezzare criticamente la tecnologia medica e di descrivere il loro ruolo nella gestione di condizioni croniche e che il design del dispositivo può essere correlato ad aderenza e raggiungimento

degli obiettivi negli adolescenti. Dispositivi medici progettati per venire incontro alle richieste degli adolescenti, non solo consentirebbero di migliorare l'aderenza, ma supporterebbero anche gli adolescenti affetti da patologie croniche nel passaggio con successo all'età adulta.

Parole chiave: adolescenti, aderenza, dispositivi medici

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico:

Lang AR. et al., Medical device design for adolescent adherence and developmental goals: a case study of a cystic fibrosis physiotherapy device. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8:301-9.

Trattamento palliativo per l'ulcera venosa cronica agli arti inferiori con un generatore a mano di plasma a scariche con barriera dielettrica (PlasmaDerm® VU-2010): risultati di uno studio monocentrico, a due bracci, aperto, prospettico, randomizzato e controllato (NCT01415622)

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il plasma ad alta temperatura è già da anni utilizzato per sterilizzare dispositivi medici ed impianti, ma anche per cauterizzare, rimuovere e incidere tessuti. Sviluppi recenti hanno permesso la generazione di plasma freddo a pressione atmosferica (*cold atmospheric plasma*, CAP) con caratteristiche simili a quelle del plasma ad alta temperatura senza l'induzione di elevato calore per cui applicabile su tessuti umani come la cute. Il CAP è considerato il quarto stato della materia, dopo il solido, il liquido e il gassoso, ed è costituito da elettroni, ioni, molecole neutre, radicali e fotoni. Esistono due tipi di CAP: il plasma diretto (a scariche con barriera dielettrica, DBD) e quello indiretto. Nei sistemi indiretti, il plasma, prodotto fra due elettrodi, è trasferito con un gas carrier sulla pelle. Nei sistemi diretti, la pelle di per sé funziona come contro-elettrodo e si trova ad una distanza di 1-5 mm dal dispositivo. I vantaggi del trattamento con plasma diretto sono sia l'alta densità del plasma che l'alta frequenza della corrente indotta all'interno degli strati superficiali cutanei. In questo studio è stato impiegato un innovativo dispositivo al plasma DBD, denominato PlasmaDerm® VU-2010 (CINOGY GmbH, Duderstadt, Germania), con proprietà antibatteriche dimostrate in studi preclinici.

Le attuali strategie di cura di ferite cutanee sono rivolte al controllo delle infezioni, principali cause di dolore ed ulcera cronica.

L'ulcera venosa cronica agli arti inferiori, considerata uno delle principali patologie nell'anziano, insorge in più dell'80% dei casi per insufficienza venosa cronica, determinando costi pari a 600-900 milioni di euro/anno nell'Europa Occidentale. L'attuale terapia per l'ulcera cronica consiste nell'applicazione del bendaggio occlusivo per mantenere la ferita umida e continuamente compressa con calze compressive, alternata a periodica pulizia.

Lo Scopo dello studio è stato valutare il dispositivo PlasmaDerm® VU-2010 in termini di sicurezza, applicabilità ed efficacia nel trattamento dell'ulcera venosa cronica agli arti inferiori.

Il presente studio clinico, monocentrico, a due bracci, aperto, randomizzato e controllato è stato condotto presso il *Department of Dermatology, Venerology and Allergology, University Medical Center Göttingen* (Germania), dove sono stati reclutati i pazienti da aprile 2011 ad aprile 2012. I criteri di inclusione sono stati: presenza di almeno una ulcera venosa cronica agli arti inferiori con superficie pari a 5-30 cm² per un periodo non inferiore a 12 settimane. I criteri di esclusione sono stati: età < 50 anni, assenza di menopausa, ulcera di non origine venosa, presenza di tumore, terapia con immunosoppressori, presenza di pacemaker o defibrillatore cardiaco impiantabile, grave insufficienza cardiaca, artrite reumatoide, diabete mellito non controllato (HbA1c > 8%). Sono stati selezionati e randomizzati 14 pazienti (8 maschi e 6 femmine) che sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento di 7 individui ciascuno, esposti a terapia standard (gruppo TS) o a terapia tradizionale + PlasmaDerm® (gruppo TS+P), per un periodo totale di circa 12 settimane, di cui 8 settimane di trattamento (3 volte/settimana) e 4 settimane di *follow-up*. I soggetti in trattamento con plasma hanno ricevuto un'applicazione di

45 s/cm², corrispondente a seconda dell'estensione dell'ulcera ad un trattamento medio massimo di 11±12.8 min. Tutte le ulcere sono state sottoposte a pulizia con soluzione fisiologica e disinfezione solo ed esclusivamente con plasma per il gruppo TS+P. L'estensione dell'ulcera è stata monitorata settimanalmente con fotodocumentazione Vistrack® (Smith and Nephew Health care, USA). Come bendaggi sono stati impiegati il cerotto di contatto in silicone Mepitel (Mölnlycke Health Care, Germania) per ferite non essudative, il Mepilex (Mölnlycke Health Care), medicazione antimicrobica assorbente, in schiuma di poliuretano, con strato di contatto in silicone per ferite essudanti. Come terapia compressiva è stata utilizzata la calza Ulcer X (Sigvaris, Memmingen, Germania). L'endpoint primario è stato valutare il numero di effetti avversi (AE) e di eventi avversi gravi (SAE) in seguito ad applicazione di plasma. Gli endpoint secondari sono stati l'efficacia e l'applicabilità del dispositivo al plasma come terapia aggiuntiva alla terapia standard.

La popolazione dello studio è risultata essere costituita da 14 pazienti, con un'età pari a 67 anni (range: 51-83 anni nel TS e 51-85 anni nel TS+P) ed una durata media dell'ulcera nei gruppi TS e P rispettivamente di 34±38.08 mesi e di 23±19.48 mesi. Nove soggetti presentavano ulcera ricorrente (TS=3 e TS+P=6). Un paziente TS ed un paziente TS+P si sono ritirati dallo studio per peggioramento dell'ulcera mentre un altro paziente nel TS+P ha terminato lo studio alla settimana 7 per guarigione completa dell'ulcera. Il trattamento TS+P è risultato sicuro con un'insorgenza di 2 SAE e 77 EA, ugualmente distribuite in entrambi i gruppi di pazienti (rispettivamente, P=0,77 e P=0,1). Con 2 AE probabilmente dovute alla terapia con plasma. Il trattamento con TS+P ha determinato una riduzione significativa della carica batterica (P=0,04) ed una diminuzione di più del 50% dell'estensione dell'ulcera (4/7 soggetti vs 5/7 soggetti in TS; TS+P: -5,3 cm² vs TS: -3,4 cm², P=0,42). I pazienti nel gruppo TS+P hanno riferito, inoltre, una riduzione dell'intensità del dolore. I medici coinvolti nello studio hanno espresso un giudizio positivo sull'uso di TS+P e lo raccomanderebbero (P=0,06) e ripeterebbero (P=0,08).

Gli autori evidenziano come limite dello studio il ridotto numero di soggetti valutati e suggeriscono una ripetizione dello studio con un arruolamento di un maggiore numero di pazienti, ed un miglioramento del dispositivo volto ad allargare la superficie di applicazione del plasma per trattare aree cutanee ulcerate di grandezza maggiore.

In conclusione, lo studio evidenzia che la terapia a base di CAP tramite l'uso del dispositivo PlasmaDerm® VU-2010 è sicura ed efficace in pazienti con ulcera venosa cronica agli arti inferiori.

Conflitto d'interesse: l'autore DW dichiara di essere l'amministratore delegato di CINOGY GmbH, ditta che ha sponsorizzato lo studio.

Parole chiave: ulcera venosa, plasma freddo a pressione atmosferica, infezioni

Riferimento bibliografico:

Brehmer F et al. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;doi: 10.1111/jdv.12490

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. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) 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 Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

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@segr.it; sif.farmacologia@segr.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.
