



Newsletter numero 153 del 01.10.2014

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

- Sospensione dei glucocorticoidi inalatori e esacerbazioni della BPCO
- Trials clinici randomizzati di albumina umana per adulti con sepsi: una revisione sistematica e meta-analisi con analisi sequenziale dei trials per tutte le cause di mortalità
- Nalmefene: un nuovo approccio nel trattamento della dipendenza da alcool
- Effetto del consumo di tè verde sulla pressione sanguigna: una meta-analisi di 13 *studi clinici randomizzati (RCT)*
- Miglioramento della segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci da parte del paziente mediante un intervento diretto al farmacista nella Regione Campania.
- L'uso e le prescrizioni off-label dei farmaci per le affezioni respiratorie nei bambini

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Miglioramento degli outcome postoperatori in pazienti con stent cardiaci a seguito di revisione delle linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association
- Stent con struttura ultrafine e polimero biodegradabile a eluizione di sirolimus versus stent con polimero durevole a eluizione di everolimus nella rivascolarizzazione coronarica percutanea (BIOSCENCE): uno studio randomizzato, in singolo cieco, di non inferiorità
- Efficacia e tempo di emostasi della chiusura di accesso anterogrado femorale con il dispositivo di chiusura vascolare ExoSeal: uno studio retrospettivo monocentrico

Sospensione dei glucocorticoidi inalatori e esacerbazioni della BPCO*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Il trattamento con glucocorticoidi inalatori in combinazione con i broncodilatatori long-acting è raccomandato in pazienti con frequente esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) severa. D'altra parte non è stato ben esplorato il beneficio addizionale dei glucocorticoidi in questi pazienti.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare se i glucocorticoidi inalatori siano necessari ai pazienti affetti da BPCO severa, trattati con due broncodilatatori long-acting. Questa valutazione è stata fatta tramite uno studio randomizzato e in doppio cieco in cui sono stati comparati i pazienti a cui veniva gradualmente sospeso il trattamento con glucocorticoidi a quelli che hanno continuato il trattamento.

Lo studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli e con gruppo controllo è stato condotto dal febbraio 2009 al luglio 2013. Dopo lo screening, i pazienti sono stati trattati per 6 settimane con 18 microgrammi/die di tiotropio inalatorio, 100 microgrammi/die di salmeteroloxinafoato inalatorio suddiviso in 2 somministrazioni e 1 mg/die di fluticasone propionato inalatorio suddiviso in 2 somministrazioni. Durante lo studio in doppio cieco, i pazienti sono stati randomizzati (rapporto 1:1) in due gruppi. I pazienti del primo gruppo hanno continuato ad assumere i 3 farmaci agli stessi dosaggi del run-in. I pazienti del secondo gruppo hanno continuato a ricevere tiotropio esalmeteroloma hanno progressivamente ridotto il fluticasone passando, per 6 settimane alla dose di 0,5 mg/die, per ulteriori 6 settimane alla dose di 0,2 mg/die e, infine, al placebo.

Criteri d'inclusione dei pazienti sono stati: fumatori o ex-fumatori di età superiore ai 40 anni e con diagnosi di BPCO severa o molto severa, definita come FEV1 inferiore al 50% del volume atteso e meno del 70% della capacità vitale forzata dopo broncodilatazione. Inoltre i pazienti dovevano presentare in anamnesi almeno una esacerbazione nei 12 mesi precedenti lo screening. È stato permesso l'uso di xantine e agenti mucolitici ma non quello di glucocorticoidi orali. Inoltre i pazienti potevano utilizzare salbutamolo al bisogno.

End point primario è stato il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima esacerbazione moderata o severa durante i 12 mesi di studio. È stato considerato esacerbazione moderata un aumento dei sintomi della BPCO o la comparsa di 2 o più sintomi, con almeno un sintomo persistente per almeno 3 giorni a causa del quale il medico ha deciso di prescrivere antibiotici e/o glucocorticoidi sistemici. È stata considerata esacerbazione severa un peggioramento che ha richiesto ospedalizzazione in una unità ospedaliera d'emergenza.

End point secondari sono stati il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima esacerbazione severa, il numero delle esacerbazioni (moderate e severe), le modifiche della funzione polmonare rispetto alla baseline, lo stato di salute (St. George's Respiratory Questionnaire -SGRQ, su una scala compresa tra 0 e 100 con 100 che rappresenta uno stato di salute pessimo, valutate alla visita di baseline e alle settimane 18 e 52) e la dispnea. Le misurazioni spirometriche sono state effettuate alle settimane 6, 12, 18 e 52.

Sono stati randomizzati 2485 pazienti in 200 centri di 23 Paesi. Di questi, l'82,5% era maschio. L'età media è risultata 63,8 anni e il FEV1 medio dopo broncodilatazione uguale a 0,93 litri (il 32,8% del valore predetto). Dei 2485 pazienti, 2027 hanno completato lo studio. Le caratteristiche dei pazienti e la percentuale di pazienti usciti precocemente dallo studio sono risultate simili nei 2 gruppi di studio. La percentuale dei pazienti che assumevano glucocorticoidi, LABA e LAMA alla baseline erano 69,9%, 64,6% e 46,9% rispettivamente e il 39,0% li assumeva tutti e 3 in combinazione. Il 28,2% dei pazienti aveva disturbi cardiaci e il 45,8% disordini vascolari.

Il rischio di avere una esacerbazione moderata o severa della BPCO è risultato uguale a 1,06 (95% CI 0,94-1,19) nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso. Questo risultato equivale ad una "non inferiorità" del trattamento senza glucocorticoidi, dal momento che il limite superiore dell'intervallo di confidenza del rischio è risultato inferiore a 1,20. Il tempo trascorso nel quale il 25% dei pazienti ha avuto una esacerbazione (moderata o severa) è stato uguale a 110 giorni nei pazienti a cui è stato tolto il glucocorticoide e 107 giorni nel gruppo in cui il glucocorticoide è stato continuato.

La frequenza corretta del numero di esacerbazioni misurata secondo la scala paziente-anno è risultata uguale a 0,95 per i pazienti a cui è stato sospeso il glucocorticoide e 0,91 per i pazienti in cui il glucocorticoide è stato continuato. Il rischio di avere una esacerbazione severa della BPCO è risultato uguale a 1,20(95% CI 0,98-1,48) nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso.

Alla settimana 18 la riduzione della FEV1 è risultata uguale a 38 ml nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso rispetto all'altro gruppo ($P < 0,0001$). Una differenza simile è stata vista a 52 settimane (43 ml). Non sono state osservate differenze significative alla settimana 6 e 12.

Alla settimana 27 il punteggio SGRQ è aumentato di 0,55 punti (lieve peggioramento dello stato di salute) nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso e diminuito di 0,42 punti nel gruppo che ha continuato il glucocorticoide (differenza di 0,97 punti con una $p = 0,08$). Alla settimana 52 la differenza è stata di 1,22 punti con una $p = 0,047$.

Il 71,2% dei pazienti entrati nello studio hanno avuto uno o più eventi avversi nel corso dello studio. Eventi avversi seri sono stati osservati nel 24,2% dei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso e nel 23,5% dei pazienti che hanno continuato il glucocorticoide. Eventi avversi seri che hanno portato a morte del paziente sono stati osservati nel 3,2% dei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso e nel 2,7% dei pazienti che hanno continuato il glucocorticoide. L'incidenza di polmonite è stata del 5,5% nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso e del 5,8% nei pazienti che hanno continuato il glucocorticoide; l'incidenza di eventi cardiaci fatali è stata del 1,5% nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso e del 1,1% nei pazienti che hanno continuato il glucocorticoide e l'incidenza di stroke è stata dello 0,5% nei pazienti a cui il glucocorticoide è stato sospeso e dello 0,7% nei pazienti che hanno continuato il glucocorticoide.

Gli autori commentano che l'originalità dello studio consiste nel valutare se la sospensione del glucocorticoide in pazienti stabilizzati ha effetti negativi e non valuta il beneficio dell'introduzione di un glucocorticoide in pazienti che lo necessitano. Sulla base di studi che suggerivano una aumentata frequenza di esacerbazioni in seguito alla sospensione brusca dei glucocorticoidi, in questo studio il glucocorticoide è stato sospeso gradualmente. Così facendo, non si è osservata una maggiore frequenza di esacerbazioni nei pazienti a cui è stato sospeso il glucocorticoide. Anche le differenze nello stato di salute sono minime, per quanto significative. L'effetto positivo sul FEV1 dei glucocorticoidi non modifica la frequenza del rischio di esacerbazioni, come dimostrato in altri studi.

Lo studio non ha mostrato differenza nel profilo di sicurezza dei 2 trattamenti, neanche nel rischio di polmonite nonostante uno studio precedente abbia dimostrato un aumento del rischio di polmonite nei pazienti con BPCO trattati con glucocorticoidi. È da verificare se questo sia dovuto ad un aumentato rischio di polmonite anche nel gruppo di controllo che ha comunque avuto un trattamento con glucocorticoidi di 4 mesi.

Questo studio ha randomizzato un numero di pazienti superiori agli altri studi. Gli autori ritengono anche che un follow-up di 9 mesi relativamente alla sospensione dei glucocorticoidi sia sufficiente e che un follow-up più lungo non avrebbe portato a conclusioni diverse. Una sottoanalisi che ha comparato le conseguenze della sospensione sugli uomini e sulle donne (quest'ultime molto meno rappresentate nello studio) non ha rilevato differenze di risposta in base al sesso.

In conclusione, lo studio dimostra che in pazienti con BPCO grave ma stabilizzata da una terapia opportuna che include glucocorticoidi inalatori, la terapia di mantenimento con tiotropio e salmeterolo non è inferiore alla somministrazione di tiotropio, salmeterolo e glucocorticoidi inalatori, relativamente al rischio di esacerbazioni moderate o severe.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla BoehringerIngelheimPharma. I farmaci e l'assistenza editoriale sono stati forniti dalla sponsor e le analisi statistiche sono state fatte dallo sponsor. La maggior parte degli autori accademici hanno ricevuto denaro a diverso titolo da un gran numero di case farmaceutiche, BoehringerIngelheimPharma inclusa. Il primo autore che è anche il corrisponding author lavora al "PulmonaryResearchInstitute" che è stato finanziato dallo sponsor per questo studio. Quattro autori sono impiegati della BoehringerIngelheimPharma.

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, glucocorticoidi inalatori, studio clinico randomizzato in doppio cieco WISDOM.

Riferimenti bibliografici

HelgoMagnussen et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of BPCO. *N Engl J Med* pubblicato on line 8 settembre, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.

Trials clinici randomizzati di albumina umana per adulti con sepsi: una revisione sistematica e meta-analisi con analisi sequenziale dei trials per tutte le cause di mortalità

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

L'albumina umana è un colloide naturale utilizzato per l'espansione del volume di liquidi e la rianimazione, e per correggere l'ipoalbuminemia. Il 62% dei casi di utilizzo di albumina umana non è supportato da raccomandazioni o linee guida specifiche. In particolare, l'impiego di soluzioni colloidali in soggetti con sepsi di grado diverso di severità è controverso, sia l'efficacia che la sicurezza delle soluzioni di albumina umana ottenuta da pool di plasma umano non sono state adeguatamente dimostrate in studi clinici. Attualmente, l'impiego di albumina umana per questa condizione specifica è supportato solo da Surviving Sepsis Campaign che fa riferimento a uno studio di meta-analisi del 2011 nel quale è stato registrato una riduzione della mortalità nei bambini con malaria e negli adulti con sepsi, e dallo studio randomizzato in doppio cieco SAFE (Safe versus Albumin Fluid Evaluation) che ha evidenziato un aumento della sopravvivenza in un sottogruppo di adulti (76%) con sepsi grave.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza delle soluzioni di albumina umana da pool di plasma umano impiegate per l'espansione del volume di liquidi e la rianimazione (con o senza un miglioramento dei livelli di ipoalbuminemia) di soggetti in condizioni critiche di salute con sepsi di qualsiasi severità.

Lo studio ha previsto una revisione sistematica e meta-analisi di trials clinici randomizzati impiegando la metodologia di Cochrane Collaboration e di PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Gli effetti della somministrazione di albumina umana per l'espansione del volume di liquidi e la rianimazione di soggetti adulti in condizioni critiche di salute con sepsi di qualsiasi severità (in presenza o assenza di livelli basali di ipoalbuminemia), sono stati confrontati con gli effetti registrati con la somministrazione di soluzioni colloidali o soluzioni di cristalloidi. L'efficacia è stata determinata, in termini di diminuita mortalità per tutte le cause alla fine del periodo di osservazione, con ulteriori analisi di confronto tra sottogruppi di soggetti predefiniti con alto, basso e incerto rischio di bias. Inoltre, la qualità degli effetti osservati è stata valutata con il metodo GRADE (Grading of recommendations, Assessment, Development and Evaluation) e classificata in alta, moderata, bassa e molto bassa sulla base del rischio di bias, inconsistenza, imprecisione.

La ricerca bibliografica pertinente è stata effettuata da due ricercatori in maniera indipendente utilizzando le fonti di dati di PubMed, PubMed Central, Web of Science (incluso Medline, Conference Proceedings Citation Index, Data Citation Index, Chinese Science Citation Database, CAB abstract, Derwent Innovations Index), OvidSP (incluso Embase, Ovid Medline, HMIC, PsycINFO, Maternità e Cura infantile, Transport Database), Cochrane Library, clinicaltrials.gov, controlled-trials.com, materiale on-line, atti di convegno pertinenti, e le informazioni ricevute dagli autori di pubblicazioni, se necessario. La ricerca è stata effettuata con le parole chiave "sepsi", "albumina" o "albumine" e "randomizzato" fino al 17 marzo 2014.

Dai risultati della ricerca bibliografica sono stati selezionati 18 articoli pertinenti a 16 trials clinici randomizzati per un totale di 4190 soggetti adulti in terapia intensiva in assenza o presenza di sepsi, sepsi grave o shock settico. In particolare, i soggetti adulti selezionati con un'età media di 60.8 anni (intervallo di 45.0-76.0, una percentuale di genere maschile del 65.7%) hanno ricevuto una dose mediana giornaliera di 70.0 g (16.0-300.0 g) di albumina umana da pool di plasma umano per un periodo mediano di 3 giorni. L'analisi iniziale non ha registrato una differenza di rischio relativo di morte tra i soggetti trattati con albumina umana

(dose mediana totale di 175 g) e i soggetti di controllo trattati con altre soluzioni per l'espansione del volume di liquidi (rischio relativo 0.94; intervallo di confidenza 95%, 0.87-1.01; $P=0,11$; $I^2=0\%$).

La successiva meta-analisi e analisi sequenziale dei trials è stata eseguita con un intervallo di confidenza del 95% per l'errore casuale (0,85-1,02; $D^2=0\%$). Dalle informazioni ottenute dal campione di meta-analisi riferito all'88% dei 4894 soggetti studiati, e dalla misura della dimensione dell'effetto cumulativo (punti z), non sono stati registrati benefici relativi all'impiego di albumina umana rispetto al controllo di soluzioni colloidali (la qualità delle prove con il metodo GRADE era moderata).

L'analisi dei dati riferiti a 3878 soggetti non ha mostrato nessuna differenza anche dal confronto tra il trattamento con l'albumina umana e la soluzione di cristalloidi (rischio relativo 0,93; intervallo di confidenza 95%, 0,86-1,01; $P=0,07$; $I^2=0\%$) (la qualità delle prove con il metodo GRADE era alta, 79,9% della dimensione del campione di informazioni), o soluzioni colloidali in un campione di 299 soggetti (rischio relativo 1,04; intervallo di confidenza 95%, 0,79-1,38; $P=0,76$; $I^2=0\%$) (la qualità delle prove con il metodo GRADE era molto bassa, 5,8% delle dimensioni del campione di informazioni). Comunque, il confronto con le soluzioni colloidali non ha permesso di trarre delle conclusioni definitive e richiede ulteriori studi specifici.

Quando gli studi con alto rischio di bias sono stati esclusi in sottogruppi di soggetti predefiniti, l'analisi ha confermato l'assenza di un diminuito rischio di mortalità associato al trattamento di albumina umana. Nel complesso, lo studio di meta-analisi si è dimostrato robusto per sensibilità, analisi di sottogruppo, meta-regressione, e analisi sequenziali di trials.

I risultati di questo studio mostrano che l'impiego di soluzioni di albumina umana da pool di plasma umano in soggetti adulti con sepsi di qualsiasi gravità (con o senza livelli basali di ipoalbuminemia), non è efficace nel ridurre la mortalità per tutte le cause. Nel loro insieme, i risultati mostrano un profilo di sicurezza favorevole delle soluzioni di albumina umana ma non supportano la raccomandazione del loro impiego negli stati di sepsi.

Lo studio mostra alcune criticità in quanto non ha valutato l'impatto clinico di diversi fattori come: i) le variazioni nel tempo delle soluzioni di albumina umana impiegate che sono realizzate da pool di plasma umano e presentate in soluzione fisiologica (130-160 mmol di sodio e cloruro, <2 mmol di potassio, e a volte con tracce di alluminio); ii) la variazione degli standard di produzione internazionali (esempio, inattivazione dei patogeni e leucodeplezione); iii) l'uso di stabilizzatori (esempio, acido caprilico e N-acetil-DL triptofano). In ultimo, lo studio non ha valutato gli effetti della albumina umana ricombinante.

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

Parole chiave: albumina umana, sepsi, mortalità.

Riferimenti bibliografici: Patel et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014 Jul 22;349:g4561.

Nalmefene: un nuovo approccio nel trattamento della dipendenza da alcool

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nonostante la sua alta prevalenza e le sue molteplici e gravi conseguenze per i pazienti e per la società, la gestione della dipendenza da alcool resta ampiamente inadeguata. Uno studio sull'uso dei servizi di salute mentale in Europa ha mostrato che solo l'8% dei pazienti che abusano o sono dipendenti da alcool sono stati attivamente trattati, mentre il dato

corrispondente negli Stati Uniti è stato di circa il 25%. Solo circa il 10% dei pazienti negli Stati Uniti ricevono la cura consigliata per la dipendenza da alcol.

Le ragioni possono essere diverse: la stigmatizzazione di questa malattia e la vergogna del paziente che lo porta a non cercare aiuto; la resistenza all'idea di astinenza totale; una motivazione spesso limitata da parte dei familiari o nell'ambiente di lavoro; un basso livello di fiducia nella capacità di rimanere astinenti da parte dei pazienti e la capacità di aiutare da parte dei medici; e, infine, la gestione in ritardo, anche se l'intervento precoce è molto meno intenso, non implica necessariamente l'astinenza e può prevenire la progressione della dipendenza e delle sue complicanze.

Alcuni autori hanno proposto un approccio più pragmatico alla gestione dei pazienti alcol-dipendenti, per cui la riduzione del consumo di alcol è parte di una strategia di rischio e di riduzione del danno più globale. Pazienti alcol-dipendenti non costituiscono un gruppo omogeneo, perché ogni paziente che entra in un processo di assistenza sanitaria ha diversi obiettivi, che vanno dall'astinenza alla riduzione dei consumi. Gli individui che non sono ancora pronti o non ancora in grado di impegnarsi nella astinenza totale possono cercare di ridurre la quantità assunta e lavorare verso un obiettivo di astinenza.

L'obiettivo terapeutico non è più rigidamente determinato, ma, in linea con il modello di cambiamento del comportamento proposto da Prochaska, viene adattato alla fase di cambiamento del paziente^a. Anche se l'astinenza resta un obiettivo appropriato da proporre sistematicamente nei pazienti alcol-dipendenti, l'obiettivo dell'assunzione controllata di alcol è stato proposto da diversi paesi. Nel Regno Unito, ad esempio, l'Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza Clinica suggerisce che tale obiettivo può essere proposto quando il soggetto non vuole essere totalmente astinente. Nel 2005, l'Istituto Nazionale sull'abuso di alcool ha rivisto le linee guida cliniche ed, in Australia, questa strategia di riduzione dell'alcol è stata anche proposta come alternativa all'astinenza per pazienti che presentano bassi livelli di dipendenza. Il trattamento della dipendenza da alcol si basa su una combinazione di terapia farmacologica e di gestione psicosociale. Sono stati proposti molti approcci, e molti hanno dimostrato l'efficacia in termini di astinenza, come la terapia cognitivo-comportamentale, la valorizzazione motivazionale, la formazione delle competenze sociali e la gestione dei casi.

I trattamenti farmacologici indicati nel trattamento della dipendenza da alcol sono pochi e sono rappresentati da: naltrexone iniettabile a lungo rilascio e orale, acamprosato, disulfiram e sodio oxibato (commercializzato solo in Austria e in Italia con questa indicazione), ma la loro efficacia è limitata. L'uso off-label di altri agenti, come il baclofene, non è insolito in Francia.

Ad oggi, tutti gli agenti approvati per il trattamento della dipendenza da alcol sono indicati come ausilio nel mantenimento dell'astinenza totale ma nessuno è indicato per ridurre il consumo di alcol.

Molecole come nalmefene e baclofene potrebbero ampliare gli obiettivi del trattamento, in particolare la riduzione del consumo di alcol, un obiettivo che è più facilmente accettato da alcuni pazienti.

Questa review presenta i dati scientifici recenti per nalmefene (Selincro, Lundbeck, Valbi, Danimarca), descrivendo il valore di questa molecola nella riduzione del consumo di alcol in pazienti alcol-dipendenti e discute alcuni aspetti pratici del suo uso.

Il sistema degli oppioidi è coinvolto nella dipendenza da alcol: l'alcol stimola il rilascio endogeno di oppiacei, che si legano ai recettori mu e delta, aumentando così il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens, che induce ricompensa ed effetti di rinforzo positivo. Gli antagonisti di questo sistema, compresi naltrexone e nalmefene, sono in grado di ridurre il consumo di alcool nell'uomo, riducendo l'effetto positivo di ricompensa, così come gli effetti sedativi e disforici, riducendo inoltre, il craving in risposta a stimoli esterni. Rispetto al naltrexone, che è un antagonista puro dei recettori mu e delta, il nalmefene possiede anche attività di agonista parziale dei recettori kappa, la cui stimolazione è in grado di antagonizzare gli effetti acuti di ricompensa e rinforzo positivo delle droghe diminuendo il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. È stato quindi suggerito che il nalmefene potrebbe essere più efficace del naltrexone nel trattamento della dipendenza da alcol, anche se non è stato ancora ben chiarito il ruolo del sistema dinorfina/recettore kappa nell'abuso di alcool. Recenti studi hanno dimostrato che l'assunzione acuta da alcol stimola il rilascio di dinorfina, il ligando endogeno di

del recettore kappa, che induce disforia e anedonia negli esseri umani e comportamenti avversivi negli animali.

le proprietà anedoniche e disforiche dovute ad una iperattività del sistema dinorfina/recettore kappa potrebbero promuovere la ricerca e il consumo eccessivo osservati negli animali alcol-dipendenti. Gli antagonisti del recettore kappa riducono selettivamente l'aumento del consumo di alcol indotto dalla dipendenza senza influenzare gli animali non-dipendenti. Inoltre, è stato osservato che la somministrazione di nalmefene nel nucleo accumben riduce marcatamente l'autosomministrazione di alcol nei ratti dipendenti e tale fenomeno è stato associato al recettore kappa, ipotizzando che l'upregulation del sistema dinorfina/recettore kappa durante la dipendenza da alcol porti ad una sua iperattività determinando lo sviluppo di effetti di rinforzo negativi dell'alcol. In queste condizioni, un agonista parziale come nalmefene potrebbe quindi fungere da antagonista funzionale limitando l'iperattività del sistema dinorfina/recettore kappa, contribuendo così a ridurre i fenomeni di auto-somministrazione in ratti alcol-dipendenti.

Da un punto di vista farmacocinetico, nalmefene viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Il picco plasmatico viene raggiunto circa 90 minuti dopo l'ingestione. Il legame alle proteine è basso e il metabolismo è principalmente epatico con l'eliminazione renale. L'emivita plasmatica è di circa 12 ore.

Per quanto riguarda il profilo di efficacia e sicurezza del nalmefene, sono stati effettuati diversi studi clinici. Il primo studio (Mason et al, 1994) condotto in doppio cieco, randomizzato, e controllato da placebo ha arruolato un piccolo gruppo di pazienti alcol-dipendenti (n=21) trattati per 12 settimane con nalmefene ad un dosaggio giornaliero di 10 mg (n=7) o 40 mg (n=7), o placebo (n=7). I risultati hanno indicato una significativa diminuzione del numero di giorni di consumo ($P \leq 0,09$) e del numero di bicchieri bevuti al giorno ($P \leq 0,04$) nei pazienti trattati con nalmefene rispetto al placebo.

Un secondo studio (Mason et al, 1994) è stato condotto in 105 pazienti ambulatoriali alcol-dipendenti che erano astinenti al momento dell'inclusione. 33 soggetti hanno ricevuto nalmefene alla dose di 20 mg o 80 mg al giorno o placebo per 12 settimane. Oltre al trattamento farmacologico è stata associata una sessione settimanale di terapia cognitivo-comportamentale. Non è stata dimostrata nessuna differenza significativa tra le due dosi di nalmefene, ma un numero maggiore di pazienti recidivati trattati con placebo (OR=2,4).

Il terzo studio (Anton et al, 2004) ha coinvolto 270 pazienti recentemente astinenti randomizzati in quattro bracci di trattamento (nalmefene 5 mg, 20 mg o 40 mg, o placebo). Il trattamento farmacologico è stato associato con la terapia motivazionale. Con un follow-up di 12 settimane, tutti i pazienti avevano ridotto il loro consumo di alcol, ma nessuna differenza significativa è stata osservata tra i quattro bracci.

Sulla base dei risultati discordanti di questi 3 studi, condotti su un piccolo campione di con brevi periodi di follow-up, Karhuvaara et al. hanno condotto un nuovo studio multicentrico più originale, in doppio cieco, controllato con placebo in 403 pazienti, progettato per valutare la capacità di nalmefene nel diminuire il consumo di alcol in un periodo di 28 settimane. In contrasto con gli studi usuali, in cui il trattamento viene assunto regolarmente ogni giorno ad una dose fissa, in questo trial, il nalmefene è stato assunto "al bisogno", cioè, quando il paziente percepiva un aumento del rischio di bere e non negli altri giorni. L'intervento psicosociale BRENDA^b è stato proposto in aggiunta a nalmefene. Anche se il consumo di alcol è risultato diminuito in entrambi i gruppi, una riduzione significativamente maggiore è stata osservata nel braccio nalmefene.

Sulla base del modello di Karhuvaara, 3 studi internazionali su larga scala hanno valutato l'efficacia di nalmefene assunto "al bisogno" nel ridurre il consumo di alcol in pazienti alcol-dipendenti, in termini di numero di giorni al mese caratterizzati da massicce assunzioni di alcol e di consumo giornaliero totale. Questi 3 studi multicentrici europei hanno costituito la base per l'approvazione del nalmefene per il trattamento della dipendenza da alcol da parte dell'EMA.

Il primo studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato sul nalmefene (ESENSE 1; Mann et al. 2013) è stato condotto in quattro paesi (Germania, Austria, Finlandia Svezia). Ha incluso 604 alcol-dipendenti che sono stati randomizzati ad uno dei due bracci di trattamento: nalmefene "al bisogno" 18 mg (n=306) o placebo (n=298). La terapia psicosociale BRENDA è stata proposta per entrambi i bracci. La durata del trattamento è stata

di 24 settimane. L'efficacia è stata valutata in termini di due obiettivi primari: la modifica, tra il basale e a 6 mesi, del numero di giorni al mese caratterizzati da massicce assunzioni di alcol e modifica del consumo totale di alcol. Una giornata caratterizzata da massicce assunzioni di alcol è stata definita come un giorno in cui il consumo di alcol è stato ≥ 60 g di alcol puro per gli uomini e ≥ 40 g nelle donne. A 6 mesi, gli autori hanno osservato una riduzione significativa del numero di giorni con assunzioni massicce di alcol nel braccio nalmefene (-2,3 giorni) rispetto al braccio placebo. Inoltre, in quei giorni, i pazienti consumavano significativamente meno alcol nel braccio nalmefene (-11 g/die).

Il secondo studio (ESENSE 2; Gual et al. 2013) è stato condotto secondo una metodologia simile in altri 7 paesi europei (Spagna, Francia, Portogallo, Italia, Belgio, Polonia e Repubblica Ceca) e comprendeva 718 pazienti, di cui 360 nel braccio placebo e 358 nel braccio nalmefene. Ancora una volta, con un follow-up di 6 mesi, i risultati hanno dimostrato la superiore efficacia del trattamento con nalmefene versus placebo per quanto riguarda sia il numero di giorni con assunzioni massicce di alcol (-1,7 giorni al mese, $P=0,012$) e il consumo di alcol totale (-4.9g/die, $P=0,088$).

In ESENSE 1 ($n=579$) e 2 ($n = 655$), il 18% e il 33% della popolazione totale, rispettivamente, ha ridotto notevolmente il consumo di alcol nel periodo tra lo screening e la randomizzazione. Nel sottogruppo di pazienti con un livello di rischio di bere elevato o molto elevato al basale, il 35% ha sperimentato un miglioramento a causa di effetti non farmacologici nel periodo compreso tra la visita iniziale (di screening) e la randomizzazione. L'analisi di questo sottogruppo di 667 pazienti, con un livello di rischio elevato secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ($>0,60$ g/giorno per gli uomini e $>0,40$ g/giorno per le donne) ha dimostrato che nalmefene era più efficace del placebo per quanto riguarda i due risultati, ma, ancora più importante, il consumo di alcol è risultato più marcatamente ridotto in questo sottogruppo rispetto alla popolazione generale dei 2 studi (1322 pazienti), vale a dire, una media di 3,2 giorni in meno con assunzioni massicce di alcol ($P<0.0001$) rispetto a 2,0 giorni in meno ($P<0,0001$) nella popolazione totale e -14,3 g di alcol puro al giorno ($P<0,0001$) rispetto a -7,6 g/die ($P<0.0003$) nella popolazione totale.

L'analisi dei risultati secondari in questa popolazione a rischio elevato di bere ha dato risultati interessanti. La percentuale di pazienti che hanno ridotto il loro rischio di bere al livello più basso secondo i criteri dell'OMS (40 g/die di alcool puro per gli uomini e 20 g/die per le donne) è stato del 43% nel braccio nalmefene contro il 32% nel gruppo placebo ($P<0,001$). Una differenza simile è stata osservata anche nei pazienti che hanno abbassato il loro rischio di bere almeno due livelli definiti dall'OMS (57% con nalmefene rispetto al 42% con il placebo; $P<0,001$).

Questi studi hanno confermato l'efficacia di nalmefene nella riduzione del consumo di alcol in pazienti alcol-dipendenti trattati in regime ambulatoriale.

Più di 3.000 pazienti sono stati esposti a nalmefene negli studi clinici. Sono stati riportati degli eventi avversi più frequenti, nei soggetti trattati con nalmefene (81% e 68% in ESENSE1 e ESENSE 2, rispettivamente) rispetto al placebo (67% e 59% in ESENSE1 e ESENSE2, rispettivamente). Le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vertigini, insonnia e mal di testa. Tuttavia, la maggior parte di queste reazioni sono state lievi o moderate, associate con l'inizio del trattamento, e di breve durata. Sono stati segnalati episodi di stato confusionale e, raramente, allucinazioni e dissociazione. La maggior parte di tali reazioni era di intensità lieve o moderata, associata con l'inizio del trattamento, e di breve durata. Una percentuale leggermente superiore di pazienti nei bracci nalmefene ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi rispetto ai bracci placebo (23% e del 6,7% nei bracci nalmefene rispetto 7% e del 5,9% nel placebo negli studi ESENSE 1 e 2, rispettivamente). Nessuna differenza è stata osservata in termini di eventi avversi gravi.

Gli studi disponibili sul nalmefene dimostrano che questo medicinale, assunto "al bisogno" ed in combinazione con una terapia psicologica, è più efficace del placebo per quanto riguarda la riduzione del numero di giorni caratterizzati da massicce assunzioni di alcol e il consumo totale di alcol assunto, in pazienti alcol-dipendenti che non vogliono diventare totalmente astinenti. Inoltre, nalmefene risulta, in generale, ben tollerato.

Selincro non deve essere somministrato a persone ipersensibili a nalmefene o uno qualsiasi dei suoi eccipienti. Non deve essere usato in pazienti che assumono farmaci oppioidi, in pazienti

che hanno in corso o recente dipendenza da oppioidi, pazienti con sintomi acuti di astinenza da oppiacei, o pazienti in cui si sospetta recente uso di oppioidi. Non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica o renale grave o una storia recente di sindrome da astinenza acuta da alcool (compresi allucinazioni, convulsioni e tremori). Inoltre, la prescrizione di nalmeffene nella pratica clinica solleva una serie di interrogativi. Dopo il periodo di sospensione, tutti i trattamenti attualmente utilizzati per trattare la dipendenza da alcol hanno un unico obiettivo, vale a dire, l'astinenza. Tuttavia, i risultati di questi trattamenti rimangono un po' deludente. Pochi studi hanno, infatti, considerato la riduzione dei consumi come una valida alternativa terapeutica in pazienti alcol-dipendenti.

Parole chiave: nalmeffene, abuso di alcool

Conflitto di interesse: nessuno riportato

Riferimento bibliografico:

Paille F and Martini H. Nalmeffene: a new approach to the treatment of alcohol dependence. Substance Abuse and Rehabilitation 2014;5 87-94.

^a *modello di Prochaska: costituisce uno dei fondamenti su cui viene costruita la valutazione della motivazione al cambiamento. I 6 stadi del cambiamento secondo il modello di Prochaska e Di Clemente sono rappresentati da:*

1) *Precontemplazione: il paziente non ha contemplato la possibilità di avere un problema. L'operatore ha il ruolo di insinuare il dubbio, fornire informazioni e individuare vantaggi e svantaggi dell'attuale comportamento.*

2) *Contemplazione: il paziente riflette sul problema senza impegnarsi ancora nel cambiamento. L'operatore deve cercare di indirizzare il paziente aiutandolo a riconoscere i pensieri disfunzionali, migliorando la sua autostima e autoefficacia.*

3) *Determinazione: il paziente ha intenzione di cambiare, ma non sa come. L'operatore dovrà delineare con il paziente le strategie del cambiamento e aiutarlo a misurare le sue forze prima di entrare in azione.*

4) *Azione: il paziente modifica il comportamento per superare il problema, aiutato dall'operatore.*

5) *Mantenimento: il paziente deve rendere stabile il cambiamento prevenendo la ricaduta. L'operatore identifica le strategie per prevenire la ricaduta e aumenta l'assertività del paziente.*

6) *Ricaduta: fatto normale che avvicina alla guarigione. L'operatore deve cercare di riavviare il processo di contemplazione.*

^b *BRENDA: Il programma BRENDA comprende sei elementi: valutazione biopsicosociale, relazione dei risultati della valutazione viene fornita al paziente, empatia, esigenze individuate in collaborazione tra pazienti e fornitore di trattamento, consulenza diretta al paziente su come soddisfare tali esigenze, valutazione della reazione del paziente alla consulenza e miglioramento del trattamento.*

Le prime due fasi sono costituite da una valutazione globale del paziente che riceve i risultati di tale valutazione. Questi due punti corrispondono al breve intervento validato da numerosi studi nel campo della medicina delle dipendenze. Il programma BRENDA è stato ampiamente studiato ed è stato dimostrato essere efficace in combinazione con la terapia farmacologica. La comprensione della situazione del paziente, o empatia, è stato anche descritto come un fattore che promuove l'alleanza terapeutica ed il metodo BRENDA è in gran parte basato sul colloquio motivazionale, incentrato sui bisogni e l'individuazione di resistenze, che tendono a diminuire l'aderenza al trattamento e, più in generale, l'aderenza del paziente.

Effetto del consumo di tè verde sulla pressione sanguigna: una meta-analisi di 13 studi clinici randomizzati (RCT)

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases* CVD) sono uno dei più rilevanti problemi per la salute pubblica mondiale, tanto che la *World Health Organization* (WHO) stima che nei

prossimi 25 anni la spesa per la mancata prevenzione di CVD si assesterà sui 47 trilioni di dollari, con problemi soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove si riscontra l'80% dei decessi dovuti a CVD.

L'ipertensione è, negli adulti americani, la condizione cronica più comune come fattore di rischio di CVD. Recenti studi hanno dimostrato che i due terzi degli ipertesi negli USA non seguono una terapia sufficiente o sono addirittura non trattati. È stato dimostrato che anche le persone che non soffrono di ipertensione (BP < 140/90 mmHg) a 55 anni hanno un rischio del 90% di sviluppare ipertensione durante la loro vita (Vasan, R. S. et al. *The Framingham Heart Study*. JAMA. 287, 1003–1010, 2002).

Inoltre, sempre più studi suggeriscono che modifiche allo stile di vita, seppur minime, possano sensibilmente migliorare il controllo della pressione sanguigna (*blood pressure* BP) e anche ridurre il bisogno di farmaci. Tra queste modifiche, la regolazione della dieta è una delle misure più efficaci per prevenire l'ipertensione.

Il tè verde, derivato dalla pianta *Camellia sinensis*, è una bevanda popolare in tutto il mondo ed è la principale fonte di flavonoidi nella dieta statunitense. Gli effetti più importanti del tè sulla salute umana sono stati attribuiti alle catechine, che appartengono a una famiglia di composti noti come polifenoli flavonoidi-simili o flavanoli.

Lo scopo di questa meta-analisi è stato quello di valutare quantitativamente gli effetti del tè verde sul controllo della BP.

Per la ricerca bibliografica sono stati utilizzati i motori di ricerca *PubMed*, *Embase* e *the Cochrane Library database*, e sono stati selezionati RCT riguardanti l'effetto del tè verde sulla BP nell'uomo. Gli studi sono stati inclusi nella meta-analisi, se soddisfacevano i seguenti criteri: 1) i soggetti hanno assunto tè verde per un tempo minimo di una settimana; 2) lo studio è stato un RCT in parallelo o *crossover*; 3) i valori di base e gli *endpoint* per la BP sistolica (SBP) e diastolica (DBP), erano disponibili per ogni gruppo di studio; 4) il tè verde o l'estratto di tè verde non è stato dato come parte di un integratore multi-componente; 5) lo studio ha utilizzato un gruppo di controllo per il tè verde e l'unica differenza tra il gruppo di controllo ed il gruppo di trattamento è stato il tè verde o l'estratto di tè verde.

Un totale di 186 articoli è stato inizialmente identificato, e 153 articoli sono stati esclusi, dopo aver esaminato con attenzione i titoli e gli abstract, o perché erano duplicati o perché erano chiaramente non rilevanti per questa meta-analisi. Tra i 33 articoli rimasti, 20 sono stati ulteriormente esclusi perché non soddisfacevano uno dei criteri citati in precedenza. Così, 13 articoli sono stati infine selezionati per l'inclusione nella meta-analisi.

Il numero totale di soggetti inclusi in ogni studio variava da 22 a 240. La durata dello studio variava da 3 settimane a 3 mesi (mediana: 12 settimane). In tutti gli studi i soggetti hanno mantenuto una dieta abituale, e uno studio suggeriva ai pazienti di mantenere le loro normali attività fisiche durante il periodo in analisi. Il contenuto in polifenoli del tè verde variava da 208 a 1207 mg/die (mediana: 582,8 mg/die).

La qualità degli studi è stata valutata utilizzando la scala Jadad (la procedura più usata per valutare obiettivamente la qualità metodologica di una sperimentazione clinica) e i risultati sono stati variabili: 5 *trial* sono stati classificati come ad alta qualità (punteggio Jadad > 4) e i restanti 8 erano a bassa qualità (punteggio Jadad < 4).

Una significativa riduzione della SBP è stata osservata nei soggetti trattati con tè verde (-1.98 mmHg; 95% IC, da -2.94 a -1.01; P < 0.001) rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, anche la differenza media nella DBP è stata significativamente differente (-1.92 mmHg; 95% IC, da -3.17 a -0.68 mmHg; P > 0.002).

Al fine di descrivere più dettagliatamente gli effetti del tè verde sulla BP, è stata effettuata un'analisi di sottogruppi, che dividevano i *trial* in funzione della dose di polifenoli nel tè, della durata e della qualità dello studio. È stata inoltre tenuta in considerazione la possibilità che alcuni effetti possano essere stati apportati da un effetto confondente della caffeina contenuta nel tè stesso.

L'analisi di sottogruppi ha indicato che il tè verde abbassa significativamente la BP nei soggetti con ipertensione di stadio 1 o in stato di pre-ipertensione. Nei sottogruppi di *trial* in parallelo e *crossover*, significative riduzioni della BP sono state osservate nel sottogruppo in parallelo, mentre nessun effetto significativo è stato riscontrato nel sottogruppo *crossover*. Gli effetti positivi del tè verde sulla BP, inoltre, si sono manifestati solo quando l'effetto confondente

della caffeina è stato rimosso. Riduzioni significative della SBP e della DBP sono state osservate solo nel sottogruppo a basso dosaggio di polifenoli (< 582.8 mg/die) e in quello a lunga durata (≥ 12 settimane). Infine, quando gli studi sono stati stratificati in base al punteggio Jadad, significative riduzioni della BP sono state trovate solo nei *trial* con i punteggi Jadad più alti.

La meta-analisi in oggetto ha dimostrato che il consumo di tè verde riduce significativamente la BP. Riduzioni nella SBP e DBP sono state osservate solo a basse dosi di polifenoli nel tè verde, in RCT in parallelo a lunga durata con un alto indice nella scala di Jadad, e quando è stato rimosso l'effetto confondente della caffeina.

Parole chiave: Tè verde, Pressione sanguigna, CVD

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici:

Peng X, Zhou R, Wang B, Yu X, Yang X, Liu K, Mi M., Effect of green tea consumption on blood pressure: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Sci Rep. 2014 Sep.

Miglioramento della segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci da parte del paziente mediante un intervento diretto al farmacista nella Regione Campania

A cura del Dott.re Luca Gallelli

La segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) rappresenta un punto focale del sistema di farmacovigilanza di tutto il mondo. Infatti, il ruolo del paziente nella farmacovigilanza è stato discusso recentemente dall'Agenzia Europea dei Medicinali e l'importanza della segnalazione da parte del paziente è stata enfatizzata nella nuova legislazione europea sulla farmacovigilanza (N, 1235/2010, Direttiva 2010/84/EU) che è stata recepita dall'Italia nel 2012. I pazienti possono pertanto scaricare il format dal sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), completarlo ed inviarlo al centro di Farmacovigilanza locale per la valutazione e per l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Nel 2010 la regione Veneto ha effettuato uno studio coinvolgendo i farmacisti per promuovere la segnalazione delle reazioni avverse da parte dei pazienti. In 4 mesi sono stati inviati alla RNF 1794 segnalazioni. Da queste premesse l'AIFA ha proposto di condurre uno studio simile a livello nazionale.

In questo studio epidemiologico, effettuato nella Regione Campania, gli autori hanno valutato il ruolo del farmacista nel promuovere la segnalazione diretta delle reazioni avverse da parte del cittadino.

Lo studio è stato effettuato in 96 farmacie della Regione Campania e ciascun farmacista doveva intervistare 3 o 4 pazienti al giorno per circa 3 mesi, nel periodo Novembre 2012 – Gennaio 2013. I pazienti reclutati nello studio dovevano avere una età > 18 anni e dovevano aver assunto almeno 1 farmaco nel mese precedente.

I dati di ciascun paziente sono stati raccolti in un data base ed in presenza di una reazione avversa doveva essere completata la scheda di segnalazione di reazione avversa. Le schede di segnalazione di reazione avversa sono state valutate dal Centro Regionale di Farmacovigilanza prima dell'invio alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

L'end point primario è stata la valutazione del ruolo del farmacista nel promuovere la segnalazione delle ADR.

Come end-point secondari sono stati valutati: la capacità del paziente di identificare e segnalare le reazioni avverse e la capacità del paziente di compilare la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

Nel periodo di studio, sono stati intervistati 18.677 pazienti (54,16% donne e 45,84% uomini) e di questi 2.033 hanno sviluppato una ADR (59,08% donne e 40,92% uomini). 788 (35,32%)

pazienti con ADR hanno compilato ed inviato la scheda di segnalazione delle reazioni avverse (65,04% donne e 34,12% uomini) ed il 54,32% di queste (390) sono state inserite nella RNF. La ragione che ha portato al mancato inserimento nella RNF è stato la mancanza di dati relativi alle ADR (75%), o nel 3,66% dei casi la descrizione di ADR correlate all'uso di erbe. La maggior parte delle ADR segnalate è stata attesa (94,62%) e non seria (91,28%) ed hanno interessato più frequentemente l'apparato gastrointestinale (40,26%) ed il tessuto sottocutaneo (31,54%). Infine i farmaci maggiormente coinvolti sono stati antibiotici e farmaci antinfiammatori non steroidei.

Dai risultati dello studio, si evince che il farmacista svolge un ruolo di primo piano nel processo di sensibilizzazione della popolazione alla segnalazione diretta delle reazioni avverse. Inoltre, i dati raccolti indicano per la prima volta che nella maggioranza dei casi i pazienti sono capaci di identificare la comparsa di una ADR e di compilare un report di segnalazione

Parole chiave: Farmacisti; Reazioni avverse; Segnalazioni.

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Parretta et al., *Improvement of patient adverse drug reaction reporting through a community pharmacist-based intervention in the Campania region of Italy. Expert Opin Drug Saf. 2014 Sep;13 Suppl 1:21-9. doi: 10.1517/14740338.2014.939582.*

L'uso e le prescrizioni *off-label* dei farmaci per le affezioni respiratorie nei bambini

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

I farmaci per le affezioni respiratorie sono frequentemente prescritti in età pediatrica, ma la maggior parte di questi sono approvati da una determinata età in poi. Questi farmaci sono ampiamente utilizzati nei bambini per il trattamento di indicazioni riportate in scheda tecnica e non, ma al momento soltanto pochi studi hanno quantificato l'utilizzo *off-label* di questi farmaci.

Questo studio è stato condotto per analizzare l'uso e la prescrizione *off-label* dei farmaci per le affezioni respiratorie, focalizzando l'analisi per età e indicazione farmacologica.

Lo studio ha incluso i pazienti di età ≤ 18 anni, registrati nel database *Bavarian Association of Statutory Health Insurance Physicians* (contenente i dati di circa 2 milioni di bambini), che ricevevano almeno una prescrizione di farmaco respiratorio tra il 2004 ed il 2008 ed ha escluso i bambini con assicurazione privata. Sono state documentate tutte le diagnosi eseguite dai medici di medicina generale e da specialisti e la prescrizione farmacologica è stata registrata nel database solo se risultava dispensata dalla farmacia. Le diagnosi ed i farmaci sono stati codificati rispettivamente secondo l'*International Classification of Diseases codes* (ICD-10-GM) e *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification*. L'analisi è stata ristretta ai farmaci con *annual Period Prevalence Rate* (PPR) per il 2008 di almeno 0,1 per 10000. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando solo dati completamente anonimi. L'analisi *off-label* per ciascun principio attivo considerato, è stata condotta per età ed indicazione farmacologica. L'età e le indicazioni approvate sono state ricavate utilizzando *Summary of Product Characteristics* (SPC) e *Pharmaceutical Index for Germany* per gli anni 2004 e 2008: se era indicato più di un limite di età per dispositivi o anni differenti compresi nel periodo di studio, è stata presa in considerazione l'età minore per il rispettivo codice ATC, mentre se era riportata più di una definizione per indicazione, è stata presa in considerazione quella più completa.

Nel periodo di studio, i PPR annuali maggiori sono risultati per l'associazione fissa orale di clenbuterolo/ambroxolo (tra 374-575 per 10000 bambini) e per salbutamolo inalatorio (beta-2 agonista a breve durata d'azione- SABA) con PPR tra 378 e 527 per 10000 bambini. Per quanto riguarda le variazioni dei PPR relative agli anni 2004-2008, i picchi più alti sono stati segnalati per salbutamolo per via orale (circa 39 volte) e beclometasone combinazione fissa (circa 2,5

volte), mentre la riduzione maggiore è stata osservata per clenbuterolo per via orale (97%) e terbutalina per via inalatoria (77%). Il numero di prescrizioni *off-label* maggiore per età, indicazione o età-indicazione, è stato osservato per i farmaci broncodilatatori inalatori (SABA, beta-2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA), antagonisti muscarinici a breve durata d'azione (SAMA) e antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), incluse le associazioni fisse) con n=91402; 37,3% di tutti i farmaci broncodilatatori per via inalatoria, seguiti dai farmaci beta-2 agonisti orali (incluse le associazioni fisse) con n=26850 (22,5%). L'analisi per singoli farmaci, ha mostrato che quelli più frequentemente prescritti come *off-label* sono salbutamolo per via inalatoria (n=67084; 42%) e l'associazione clenbuterolo/ambroxolo (n=18897; 20,7%). Nella maggior parte dei pazienti, la prescrizione *off-label* era dovuta esclusivamente all'indicazione. Analizzando le indicazioni *off-label* in dettaglio, è risultato che salbutamolo per via inalatoria è stato utilizzato frequentemente per il trattamento della bronchite acuta (n=29989; 44,7% di tutte le prescrizioni *off-label* dovute all'indicazione o età-indicazione) e delle infezioni acute del tratto respiratorio superiore (n=23827; 35,5%) e l'associazione clenbuterolo/ambroxolo è stata prescritta *off-label* per le infezioni acute del tratto respiratorio superiore (n=9131; 48,3%). Analizzando i dati relativi all'età, è stato osservato che le prescrizioni *off-label* sono più comuni nei bambini con età inferiore a 6 anni.

Dall'analisi è emerso un ampio uso *off-label* dei farmaci broncodilatatori nel trattamento della bronchite acuta o nelle infezioni del tratto respiratorio superiore. In alcuni pazienti, i broncodilatatori possono portare ad un miglioramento clinico transitorio, ma questo deve essere valutato contro i potenziali eventi avversi ed il fatto che la maggior parte dei bambini non ne potranno trarre beneficio.

Lo studio presenta alcune limitazioni e alcuni punti di forza. Tra i limiti dell'analisi, gli autori hanno dichiarato che 1) prendendo in considerazione i dati di dispensazione, non è stato possibile includere i dati clinici (ad esempio, il parametro della funzione polmonare) e pertanto, lo studio è stato focalizzato sulla prescrizione farmacologica invece di analizzare i pazienti in dettaglio, confrontando gli utilizzatori *off-label* con i non *off-label*; 2) il trattamento *off-label* è stato analizzato in base alla sostanza e non al tipo di dispositivo, utilizzando le restrizioni maggiori (per età e/o indicazione) se in scheda tecnica erano riportati diversi limiti di età o indicazione. Questo approccio potrebbe aver condotto ad una sottostima delle prescrizioni *off-label* per alcune sostanze (es. formoterolo, associazione fissa di salmeterolo/fluticasone); 3) in alcuni casi il mancato collegamento (prescrizione *off-label*) fra l'ICD riportato per l'indicazione e le indicazioni riportate in SPC era incerto, in particolare quando sono stati utilizzati termini generali, e questo potrebbe aver influenzato il numero delle prescrizioni *off-label* calcolate; 4) nell'analisi delle prescrizioni *on-label* non sono state distinte le varie classi di farmaci in base alla loro efficacia clinica. Ad esempio, l'asma è un'indicazione riportata per ipratropio, ma il ruolo e il beneficio nell'asma dei farmaci anticolinergici sono stati criticamente discussi in particolare nei bambini; 5) dal momento che è stato utilizzato un database sanitario assicurativo, i bambini con un'assicurazione sanitaria privata, sono stati esclusi dall'analisi. Quindi, l'analisi potrebbe avere un *bias* dovuto allo stato socio-economico. Tra i punti di forza dello studio, gli autori hanno riportato l'uso di un ampio database (contenente circa l'85% della popolazione), l'inclusione di dati provenienti non solo da medici di medicina generale ma anche dagli specialisti e la capacità di quantificare l'andamento temporale delle prescrizioni *off-label* per il periodo di analisi preso in considerazione.

In questa analisi sono stati osservati PPR più alti per salbutamolo inalatorio e per la combinazione fissa di clenbuterolo/ambroxolo per via orale. La prescrizione *off-label* dei farmaci respiratori è stata riscontrata comunemente soprattutto nei bambini più piccoli. I farmaci broncodilatatori sono stati quelli utilizzati maggiormente come *off-label* per il trattamento di bronchite acuta o infezioni del tratto respiratorio superiore. Questi risultati sottolineano la necessità di implementare le linee guida per una prescrizione più razionale in questo ambito.

Parole chiave: farmaci respiratori, uso *off-label* nei bambini, studio cross-sectional.

Conflitto di interessi: RF, LI, OK, RG, MT, JH, e MR non hanno conflitti di interesse. PT e SS dichiarano compensi da Rottapharm Madaus (Colonia, Germania). RR è dipendente di Pfizer appartenente a EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Association) e IMI JU (Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking); i costi della ricerca sono stati effettuati dalle rispettive aziende come

contributi nell'ambito dei progetti IMI. JF è impiegato da Novartis Farmaceutica SA, Barcellona, Spagna appartenente alla EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Association*) e IMI JU; i costi della ricerca sono stati effettuati dalle rispettive aziende come contributi nell'ambito dei progetti IMI.

Riferimenti bibliografici

Schmiedl S et al. *Utilisation and off-label prescriptions of respiratory drugs in children*. PLoS One. 2014 Sep 2;9(9):e105110. doi: 10.1371/journal.pone.0105110. eCollection 2014.

Miglioramento degli outcome postoperatori in pazienti con stent cardiaci a seguito di revisione delle linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association

A cura del Dott. Dario Botti

Nel 2007 due importanti associazioni americane di Cardiologia (*American College of Cardiology* e *American Heart Association*) hanno revisionato le linee guida relative alla chirurgia in pazienti con *stent* cardiaci procrastinando interventi di chirurgia non cardiologica dopo un anno dall'impianto di *stent* a rilascio di farmaco (DES).

Lo scopo dello studio è stato verificare gli effetti delle linee guida revisionate su eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) a seguito di chirurgia non cardiologica in pazienti portatori di *stent*.

Durante lo studio sono stati esaminati i pazienti che avevano subito un impianto di *stent* dal 2005 al 2010, identificati con questa diagnosi di dimissione specifica all'interno dei database. Il database per il miglioramento degli standard di cura post-intervento chirurgico dei veterani è stato quindi utilizzato per identificare due interventi chirurgici sequenziali in una finestra temporanea di due anni a seguito di *stent*. I pazienti chirurgici ricoverati dopo essere stati accettati nei pronto soccorso o trasferiti da un altro ospedale sono stati esclusi dall'analisi. In tutto il database sono stati individuati 16634 pazienti sottoposti a intervento chirurgico non cardiologico, di cui 8034 (48,3%) nel periodo pre-revisione delle linee guida e 8600 (51,7%) nel periodo post-revisione delle linee guida.

Sono stati effettuati 11026 (66,3%) operazioni chirurgiche post-impianto di *stent* a rilascio di farmaco e 5608 (33,7%) operazioni post-impianto di *stent* metallici. Dopo la pubblicazione delle nuove linee guida la finestra temporale intercorrente fra impianto e intervento chirurgico successivo si è allargata da 323 a 404 giorni ed è diminuita quella dei pazienti cui era stato impiantato uno *stent* metallico (da 402 a 309 giorni). Inoltre il tasso di eventi cardiovascolari maggiori postoperatori è diminuito da 4,2% a 3,3%. Dopo la revisione delle linee guida si è ottenuta una riduzione del rischio assoluto di 0,9% per i MACE (*odds ratio* = 0,74; IC 95%, 0,62-0,89); un ulteriore esame del trend aveva, però, già dimostrato come prima della revisione i pazienti che avevano subito un impianto di *stent* a rilascio di farmaco (DES) avessero registrato già un decremento negli eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) di circa l'1,2%, rimasto stabile fino al 2010.

All'opposto i MACE registrati nei pazienti con uno *stent* metallico hanno registrato un aumento pre-revisione delle linee guida (da 4,3% nel 2005 a 8% nel 2008) e un decremento post linee guida (4,8%).

Dopo la revisione delle linee guida i pazienti con uno *stent* a rilascio di farmaco hanno ritardato un eventuale nuovo intervento chirurgico e hanno ridotto il tasso di eventi avversi cardiaci maggiori, cosa che non si è verificata allo stesso modo nei pazienti con un impianto di *stent* metallico. Tuttavia è opportuno sottolineare come ci siano altri fattori che sfuggono alla revisione e alla bontà delle linee guida.

Parole chiave: linee guida post impianto di *stent*, *outcome* postoperatori, MACE

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Graham LA et al. Improved Adverse Postoperative Outcomes With Revised American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for Patients With Cardiac Stents
JAMA Surg. 2014 Sep 3. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2044.

Stent con struttura ultrafine e polimero biodegradabile a eluizione di sirolimus versus stent con polimero durevole a eluizione di everolimus nella rivascolarizzazione coronarica percutanea (BIOSCENCE): uno studio randomizzato, in singolo cieco, di non inferiorità

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

Il trattamento per la prevenzione della restenosi coronarica consiste nell'impianto di stent che rilasciano agenti antiproliferativi da una matrice polimerica in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo. Negli ultimi anni una nuova generazione di stent a eluizione di farmaco è stata messa a punto con esiti clinici promettenti, soprattutto in pazienti complessi o con infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST. Infatti, rispetto agli stent con struttura sottile e polimero non biodegradabile ad eluizione di everolimus, il nuovo stent (Orsiro, Biotronik AG, Bülach, Svizzera) presenta una struttura ultrafine (spessore=60 µm) in cromo-cobalto, ricoperta da un polimero biodegradabile ad eluizione di sirolimus.

Scopo dello studio è stato valutare la sicurezza e l'efficacia del nuovo stent ultrasottile ad eluizione di sirolimus da un polimero biodegradabile rispetto ad uno stent sottile ad eluizione di everolimus da un polimero durevole.

Tale studio di non inferiorità, randomizzato, condotto in singolo cieco è stato condotto in 9 ospedali della Svizzera con un numero minimo di criteri di esclusione (quali gravidanza, incapacità di consenso informato, coinvolgimento in altri studi, intolleranza ad aspirina, clopidogrel o altre sostanze presenti in stent ad eluizione di farmaco, pazienti con chirurgia programmata entro 6 mesi dall'intervento coronarico percutaneo che dovrebbero interrompere la doppia terapia antiplastrinica. Sono stati arruolati pazienti di età ≥18 anni con patologia coronarica stabile o sindrome coronarica acuta che presentavano almeno una lesione più grande del 50% di diametro della stenosi, aventi sia lesioni nuove o restenosi a livello di arterie coronariche native o di impianto di bypass coronarico. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere lo stent polimerico biodegradabile a eluizione di sirolimus o lo stent polimerico durevole a eluizione di everolimus in base all'ospedale e alla presenza di elevazione del tratto ST.

Lo stent in studio (Orsiro) consisteva di una piattaforma L605 ultrasottile in cromo-cobalto (60 µm per diametro dello stent ≤ 3 mm, 80 µm per diametro dello stent >3 mm) ricoperta da uno strato statico di carburo-silicio (PROBIO), rivestito a sua volta da una matrice biodegradabile di acido poli-L-lattico in grado di rilasciare sirolimus. Il dispositivo controllo (Xience Prime/Xpedition stent, Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) era costituito da una piattaforma L605 sottile (81 µm) in cromo-cobalto che rilasciava everolimus da un polimero durevole (poli-n-butilmetacrilato e copolimero fluoruro di vinile-esafuoropropilene). Come endpoint primario composito dello studio sono stati scelti i seguenti eventi: morte cardiaca, attacco cardiaco causato da riocclusione dell'arteria trattata e necessità di rivascolarizzazione dell'arteria trattata entro 12 mesi. La definizione di morte cardiaca includeva qualsiasi decesso dovuto a causa cardiaca diretta, morte correlata alla procedura e morte per causa sconosciuta. Il follow-up è stato eseguito a 30 giorni e a 12 mesi e ha previsto un'intervista ai pazienti in riferimento all'eventuale insorgenza di angina, di eventi avversi di qualsiasi tipo, di ospedalizzazione e di impiego di medicinali cardiovascolari.

Nel periodo dal 24 febbraio 2012 al 22 maggio 2013 sono stati randomizzati 2119 pazienti con 3139 lesioni, di cui 1063 individui con 1594 lesioni) sono stati assegnati al trattamento con stent con polimero biodegradabile a eluizione di sirolimus mentre gli altri 1056 soggetti con 1545 lesioni sono stati impiantati con lo stent di polimero durevole a eluizione di everolimus. Il 19% dei pazienti presentavano elevazione del segmento ST nell'elettrocardiogramma.

L'insuccesso della lesione target con lo stent sperimentale (69 casi; 6,5%) era non inferiore rispetto a quella rilevata con il trattamento standard (70 casi; 6,6%) a 12 mesi dall'impianto (differenza di rischio assoluto -0,14; limite superiore IC95%=1,97%, p per non-inferiorità <0,0004). Il tasso di trombosi definita dello stent, endpoint secondario dello studio, non è risultato essere statisticamente differente tra i due trattamenti (9[0,9%] vs 4[0,4%], RR=2,26, IC95%=0,16-0,9, p=0,024; p per interazione=0,014). I risultati ottenuti per l'endpoint primario erano in linea con quanto ricavato dalle analisi stratificate per diabete, sindrome coronarica acuta, uso off-label, lesioni nuove, lesioni lunghe, sesso, età, indice di massa corporea e insufficienza renale.

Nel gruppo preselezionato di pazienti con elevazione del tratto ST, lo stent biodegradabile è risultato associato a un rischio più basso di insuccesso della lesione target (3,3%) rispetto a quello osservato con lo stent durevole (8,7%).

In conclusione, lo stent ultrasottile con polimero biodegradabile a eluizione di sirolimus è risultato non inferiore allo stent con polimero durevole a rilascio di everolimus in termini di efficacia e sicurezza in una popolazione di pazienti selezionata con criteri di inclusione minimi. Nel gruppo di pazienti con elevazione del tratto ST, lo stent ultrasottile con polimero biodegradabile a eluizione di sirolimus sembra essere superiore rispetto a quello con polimero durevole, ma questo risultato necessita di ulteriori approfondimenti per valutare se tali differenze emergono anche in popolazioni di pazienti con rischio più elevato di eventi ischemici.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea come gli stent biodegradabili abbiano permesso di superare gli eventi avversi tardivi indotti dall'impiego di stent con polimero durevole a eluizione di everolimus, per i quali il contatto permanente del fluoropolimero con la parete vasale favorisce la comparsa di trombosi e neoaterosclerosi. Tuttavia, è stata osservata un'elevata percentuale di trombogenicità anche con gli stent con polimero biodegradabile dovuta probabilmente al fatto che la piattaforma ultrasottile è ricoperta da una matrice polimerica contenente farmaco molto più spessa rispetto allo stent polimerico durevole, pari a 150 µm vs 96 µm. Nonostante lo studio sia stato ben disegnato, la minore frequenza osservata per l'endpoint primario rispetto a quella attesa (rispettivamente, 6,6% vs 8,0%) e il largo margine di non inferiorità dello studio (3,5%) pregiudica la robustezza dei risultati, in particolare nei sottogruppi selezionati di pazienti. Inoltre, pur essendo elevato il numero di pazienti arruolati nello studio, sono state osservate solo modeste differenze tra il dispositivo sperimentale e quello standard, a causa del ridotto tasso di eventi correlati all'impiego degli stent attualmente disponibili, per cui sta diventando sempre più difficile stabilire la superiorità dei dispositivi più nuovi attraverso i trial clinici.

Nello studio BIOSCIENCE, il tasso di trombosi definita dello stent (outcome secondario) ad un anno dall'impianto è risultata molto bassa, anche se non statisticamente significativa rispetto ai dispositivi standard. Probabilmente, le caratteristiche metalliche della piattaforma ultrasottile dello stent a eluizione di sirolimus potrebbero in parte spiegare il verificarsi di questo evento avverso, dal momento che una struttura ultrasottile è più prona alla compressione longitudinale e presenta maggiore tendenza a ritrarsi rispetto a una piattaforma con struttura sottile; inoltre, potrebbe aumentare il rischio di prolasso tissutale, che intensifica la trombogenicità del tessuto esposto allo stent. Tuttavia, questi particolari non sono stati riportati nello studio BIOSCIENCE. D'altra parte, lo stent biodegradabile a eluizione di sirolimus è stato disegnato per incrementare la sicurezza dell'impianto a lungo termine. Nello stent Orsiro il polimero si degrada nell'arco dei primi due anni, lasciando nell'arteria coronarica uno stent metallico per il resto della vita del paziente. A tal riguardo, sono in aumento le evidenze di come la neoaterosclerosi sembra avere un ruolo chiave nello sviluppo di trombosi tardiva e molto tardiva a seguito di impianto sia di stent a eluizione di farmaco che di stent metallici, anche se una metanalisi ha dimostrato che il rischio di trombosi tardive dello stent sembra ridursi fino al 70% con gli stent a base di polimero a eluizione di everolimus rispetto agli stent metallici. Di conseguenza, il concetto che la piattaforma dello stent biodegradabile possa mimare quella dello stent metallico è oggetto ancora di discussione. La grande mole di evidenze scientifiche accumulate fino ad ora, incluse quelle ottenute dallo studio BIOSCIENCE, dovrebbero promuovere un lavoro di ricerca volto a realizzare dispositivi vascolari innovativi per raggiungere il ripristino dell'arteria trattata, quali ad esempio le strutture biorisorbibili.

Conflitto d'interesse: gli autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche. Lo studio è stato sponsorizzato dalla Biotronik, Bülach, Svizzera, che dichiara di non avere alcun ruolo nel disegno dello studio, raccolta, monitoraggio, analisi e interpretazione dei dati e stesura di report.

Parole chiave: stent con polimero biodegradabile ultrasottile, stent con polimero durevole, rivascularizzazione coronarica percutanea.

Riferimenti bibliografici

Pilgrim T. et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; doi: 10.1016/S0140-6736(14)61038-2.

Mehilli M e Massberg S. Revisiting the BIOSCIENCE of drug-eluting stent technology. *Lancet*. 2014; doi: 10.1016/S0140-6736(14)61415-X.

Efficacia e tempo di emostasi della chiusura di accesso anterogrado femorale con il dispositivo di chiusura vascolare ExoSeal: uno studio retrospettivo monocentrico

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Gli accessi femorali anterogradi sono una alternativa ad un approccio retrogrado per la rivascularizzazione percutanea transfemorale. La foratura anterograda permette una manipolazione più semplice, un supporto migliore e migliora la pushability del filo metallico e dei cateteri soprattutto nei casi di malattia occlusiva infragenicolare rispetto all'accesso crossover; l'accesso femorale anterogrado è tecnicamente più impegnativo, soprattutto nei pazienti obesi. Anche se la compressione manuale (MC) è stata per lungo tempo considerata come gold standard per garantire l'emostasi dopo interventi vascolari transfemorali, risulta comunque associata ad un disagio per il paziente, soprattutto per quanto riguarda la pressione crescente e l'immobilizzazione. Per superare le limitazioni della MC, i dispositivi di chiusura vascolare (VCD) sono stati introdotti negli anni '90 e sono anche utilizzati in maniera crescente per la chiusura di siti di accesso femorale anterogrado.

Il dispositivo di chiusura vascolare ExoSeal (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA) è un dispositivo riassorbibile disponibile nelle dimensioni da 5F a 7F.

La sicurezza ed efficacia di questo sistema sono già stati dimostrati in diversi studi; studi iniziali hanno mostrato che il dispositivo ExoSeal può essere anche utilizzato per chiusure vascolari anterogradi. I dati sull'uso di questo dispositivo per incisione femorale anterograda sono comunque limitati e nei 2 studi attualmente disponibili, l'efficacia e la sicurezza sono state soprattutto valutate attraverso end point surrogati come l'insorgenza di complicazioni minore o maggiori (formazione ematoma, pseudoaneurisma); inoltre, i dati disponibili riguardano solo il dispositivo 6F ExoSeal.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare retrospettivamente il tasso di successo e i fattori che influenzano il tempo di emostasi della chiusura vascolare anterograda utilizzando il dispositivo ExoSeal.

Tra settembre 2010 e febbraio 2013, sono stati eseguiti 148 interventi angiografici attraverso l'accesso femorale anterogrado con ExoSeal e ulteriori controlli angiografici di emostasi in 119 pazienti (70 uomini, 49 donne, età media 71,6 anni, range 40-97 anni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a procedura chirurgica dopo puntura anterograda. I pazienti hanno ricevuto 5000 UI di eparina all'inizio della procedura, rinforzata negli interventi più complessi (di durata superiore a 1-1.5 ore) con 1000 UI/h di eparina seguita da eparina ev per le successive 24 h. il polso all'estremità ipsilaterale è stato controllato prima ed immediatamente dopo la procedura. Il sito di puntura è stato esaminato ogni ora per 6 h dopo la procedura e il giorno seguente, prima della dimissione. Il successo tecnico del dispositivo è stato definito come corretta chiusura del dispositivo ExoSeal senza complicazioni vascolari maggiori correlate al VCD. Il successo della procedura è stato definito come corretto posizionamento e compressione manuale non superiore a 5 min senza complicazioni vascolari maggiori attribuite alla procedura.

Eventi avversi maggiori sono stati: necessità di riparazione vascolare con tecniche chirurgiche o non chirurgiche, sanguinamento che richiedesse una trasfusione, infezione che richiedesse un antibiotico, prolungamento dell'ospedalizzazione o entrambi, ischemia dell'estremità ipsilaterale di nuova insorgenza, necessità di riparazione chirurgica del danno dei nervi correlato al sito d'accesso, danneggiamento dei nervi correlato al sito d'accesso permanente. Complicanze minori post-procedura sono state definite come sanguinamento locale ricorrente che richiedesse un intervento emostatico o un ematoma ≤ 6 cm, sviluppo di pseudo aneurisma, fistula arteriovenosa, lacerazione vascolare o sanguinamento retroperitoneale, manifestazione ipsilaterale di insufficienza vascolare o embolizzazione incluso perdita di polso distale, occlusione totale dell'arteria o trombosi venosa profonda, infezione e danno ai nervi.

Un totale di 148 ExoSeal VCD (5F: n=76; 6F: n=65; 7F: n=7) sono stati utilizzati in 119 pazienti. Di questi, 19 pazienti hanno subito 2 interventi con ExoSeal, 2 pazienti tre e altri 2 pazienti quattro (tempo medio tra gli interventi 122 giorni, range 2-372 giorni). In 16 casi il secondo ExoSeal è stato posizionato nell'arco di 3 mesi.

Il tasso di successo del dispositivo in caso di chiusura anterograda è risultato pari al 98% (145/148); in 2 casi il posizionamento del dispositivo non è stato possibile a causa del angolo di puntura in pazienti obesi e in un terzo caso non è stato possibile posizionare il dispositivo a causa di una calcificazione dell'arteria femorale; la procedura di chiusura vascolare è stata, quindi, interrotta con conseguente rimozione del sistema e passaggio alla compressione manuale.

Il tasso di successo procedurale è risultato del 97,3% (144/148): in 3 casi si è registrato un insuccesso a causa dei problemi tecnici già citati; in un altro caso l'emostasi non è stata raggiunta in meno di 5 minuti per cui è stata necessaria una compressione manuale per 15 minuti seguita da bendaggio nel sito di incisione.

In 130/145 procedure tecnicamente riuscite, l'angiografia ha mostrato una corretta chiusura del punto di incisione dopo 2 minuti; solo 14 casi hanno mostrato una extravasazione del liquido di contrasto a 2 minuti che però non risultava più osservabile a 5 minuti.

Non sono state registrate complicazioni maggiori; tra le complicazioni minori, invece, è stato osservato un ematoma <3 cm in uno (0,7%) dei 148 ExoSeal posizionati nonostante tecnicamente la procedura non avesse mostrato problemi. Il paziente con ematoma è stato sottoposto a terapia antiaggregante e successivamente a intervento con accesso 6F.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia anticoagulante pre- e intra-operatoria; l'eparina è stata somministrata durante l'intervento e continuata per 24 ore. Quaranta pazienti (27%) sono stati trattati con una terapia combinata di aspirina, clopidogrel ed eparina; 67 pazienti (45,3%) hanno ricevuto solo aspirina ed eparina, mentre solo un paziente (0,7%) è stato trattato con clopidogrel ed eparina. Quattro pazienti (2,7%) hanno ricevuto 5-10 mg di abciximab durante l'intervento oltre all'eparina e aspirina; nei rimanenti 36 pazienti (24,3%) è stata somministrata eparina da sola.

Gli autori sottolineano anche alcune limitazioni dello studio, quali l'analisi di tipo retrospettivo, l'applicazione di una compressione manuale di 5 min.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che il dispositivo ExoSeal è sicuro ed efficace nella chiusura dell'accesso femorale anterogrado per interventi vascolari percutanei.

Parole chiave: Exoseal, dispositivo di chiusura vascolare, accesso anterogrado.

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

Riferimento bibliografico:

Boschewitz JM et al., Efficacy and Time-To-Hemostatsis of Antegrade Femoral Access Closure Using the ExoSeal Vascular Closure Device: A Retrospective Single-Center Study. Eur J Endovasc Surg 2014, doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.006.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) dott. Luca Gallelli (Università di Catania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Prof. Andrea Tarozzi (università di Bologna) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
