



Newsletter numero 177 dell' 1.11.2015

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

- Utilizzo degli antibiotici in pediatria: una valutazione dei consumi dal 2004 al 2011
- Effetto della monoterapia con metformina su patologie cardiovascolari e mortalità: uno studio di coorte retrospettivo in pazienti Cinesi con diabete mellito tipo 2
- Efficacia e sicurezza di un regime terapeutico basato sull'utilizzo di Everolim vs. Micofenolato Mofetil-Based in soggetti in età pediatrica soggetti a trapianto di rene.
- Effetti della ranolazina sulla resistenza all'esercizio, sugli indici funzionali e strutturali del ventricolo destro e sulle caratteristiche emodinamiche nell'ipertensione arteriosa polmonare: uno studio pilota.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Il mantenimento del controllo delle malattie ostruttive croniche delle vie aeree: aderenza alla terapia inalatoria, benefici e rischi nel cambiamento del dispositivo inalatorio
- Confronto tra device di chiusura vascolare per impianto di valvola aortica transfemorale

Utilizzo degli antibiotici in pediatria: una valutazione dei consumi dal 2004 al 2011*A cura della dott.ssa Sabrina Montagnani e del dott. Marco Tuccori*

A causa dell'elevata percentuale di infezioni respiratorie in età pediatrica, la prescrizione degli antibiotici è particolarmente comune nel trattamento delle malattie infantili. Tuttavia, spesso le patologie respiratorie infantili sono prevalentemente causate da virus e non si risolvono con la terapia antibiotica. Pertanto, l'elevata prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica può essere considerato un indicatore di prescrizione inappropriata.

Questo studio ha valutato i consumi degli antibiotici nei reparti pediatrici di tutti gli ospedali della Regione Emilia-Romagna dal 2004 al 2011, focalizzando l'analisi sui farmaci utilizzati nelle infezioni più gravi.

La popolazione in studio includeva tutti i pazienti (0-14 anni) ricoverati nei reparti di pediatria di tutti gli ospedali della Regione Emilia-Romagna. Le informazioni riguardanti la dimissione ospedaliera o le visite ambulatoriali non erano incluse nell'analisi. Le differenti specialità pediatriche esistenti nei vari ospedali sono state attribuite a quattro tipi di reparto: neonatologia, pediatria, oncematologia pediatrica e chirurgia pediatrica. I dati delle strutture day-hospital, sia intermini di consumi che di giorni-letto, sono stati aggiunti a quelli dei reparti corrispondenti. Il numero di giorni-letto per ciascun reparto pediatrico è stato ottenuto dal database delle dimissioni di ciascun ospedale della Regione Emilia-Romagna. I dati di consumo dei farmaci antibatterici per uso sistemico (gruppo ATC: J01) nel periodo 2004-2011 sono stati ottenuti dal database delle ASL Emilia-Romagna, che registra le dispensazioni farmaceutiche di ciascun ospedale. Il database fornisce le seguenti informazioni per ciascun farmaco dispensato: identificazione del farmaco in base alla classificazione *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, il numero di unità di dose e le *defined daily doses (DDD)* dispensate, il codice di reparto e l'anno di prescrizione. Il consumo di antibiotici è stato espresso in DDD/100 bed/days (BD) ed i dati sono stati analizzati per sostanza attiva (ATC 5° livello), sottotipo terapeutico (ATC 4° livello) o tipo di reparto. Inoltre, è stato analizzato in dettaglio l'uso degli antibiotici con indicazione limitata alle infezioni gravi (tigeciclina, ertapenem, ceftarolina, telitromicina, quinupristin/dalfopristin, teicoplanina, linezolid, daptomicina). Tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR) associate agli antibiotici, riportate tra Gennaio 2004 e Dicembre 2011, sono state ottenute dal database Italiano della segnalazione spontanea (VigiSegn). Le ADR riportate dagli ospedali della Regione Emilia-Romagna sono state registrate in base all'età dei pazienti ed alla fonte di segnalazione (ospedale, medico specialista e infermiere).

Nel 2011 la popolazione pediatrica dell'Emilia-Romagna era di 582.105, con un aumento del 25,2% rispetto al 2001. Un totale di 87.970 pazienti pediatrici sono stati registrati nei reparti selezionati per questo studio. Il consumo complessivo di antibiotici ha dimostrato un lieve e non significativo aumento nel 2011 rispetto al 2004 (42,39 DDD/100 vs BD 35,60 DDD/100 BD; $b=0,420$; 95%CI -0,339 -1,180; $p=0,224$). Fra i reparti pediatrici degli ospedali dell'Emilia-Romagna, la chirurgia pediatrica ha dimostrato il più alto consumo di antibiotici nel 2011 (91,12 DDD/100 BD), seguito dalla pediatria e dall'oncoematologia pediatrica, mentre la neonatologia presentava un consumo molto più basso. La chirurgia pediatrica ha dimostrato un aumento più alto dal 2004 al 2011 ($b=3,904$; 95% CI 1,273 - 6,535; $p=0,011$).

Il gruppo terapeutico che ha registrato un aumento significativo dei consumi tra il 2004 e il 2011 è stato quello delle penicilline in associazione agli inibitori delle β -lattamasi (J01CR) ($p=0,038$), mentre il gruppo penicilline ad ampio spettro (J01CA) presentava una riduzione statisticamente significativa ($p=0,008$). Inoltre, sono stati utilizzati solo 5 degli 8 antibiotici con indicazioni limitate per le infezioni più gravi e fra di loro linezolid e teicoplanina rappresentavano rispettivamente lo 0,6 e 1,4% del totale dei consumi nel 2011.

In totale sono state riportate 27 segnalazioni spontanee di ADR associate ai farmaci ATC J01. I farmaci contenenti amoxicillina/acido clavulanico sono stati quelli che hanno causato un numero maggiore di segnalazioni di ADR ($n=7$).

Questo studio rappresenta la prima valutazione sui consumi degli antibiotici, in un periodo temporale di 8 anni, nella popolazione pediatrica ricoverata in tutta la Regione Emilia-Romagna. L'analisi ha dimostrato un consumo di amoxicillina/acido clavulanico maggiore

rispetto a quello di amoxicillina senza associazione. Secondo le linee guida internazionali e quelle regionali (Emilia-Romagna), amoxicillina dovrebbe essere preferita all'associazione con l'inibitore delle β -lattamasi. I risultati di questa analisi potrebbero essere giustificati dall'aumento della resistenza ad amoxicillina registrato nella Regione Emilia-Romagna.

Sebbene il consumo di penicilline ad ampio spettro (J01CA) sia diminuito dal 2004 al 2011 del 13,5%, questa classe di farmaci rimane la più utilizzata in neonatologia (2,73 DDD/100BD). Le cefalosporine di terza generazione (J01DD) sono risultate la seconda classe di farmaci maggiormente utilizzati [6,90 DDD/100BD (16,3%)], al contrario delle linee guida internazionali che hanno raccomandato di limitarne l'uso nei bambini. Per quanto riguarda gli altri antibiotici di seconda scelta (es. fluorochinoloni o carbapenemi), l'analisi ha mostrato un consumo modesto nei reparti pediatrici, nonostante sia stato dimostrato un aumento dei consumi nei reparti non pediatrici degli ospedali dell'Emilia-Romagna. Questo risultato suggerisce che l'uso ospedaliero degli antibiotici in età pediatrica tende ad essere in linea con le linee guida per la diagnosi ed il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio superiore. Infine, i dati di sicurezza suggeriscono una bassa frequenza di ADRs nei reparti pediatrici.

I limiti di questo studio riguardano i dati di farmacoutilizzazione e quelli di farmacovigilanza. L'analisi dei consumi ospedalieri non permette di valutare le differenze associate all'età ed al genere, l'appropriatezza dell'uso di antibiotici e la presenza di infezioni ospedaliere, a causa della mancanza di informazioni sul paziente e sulla diagnosi. Un altro limite dell'analisi è rappresentato dall'uso delle DDD come strumento di misura del consumo di antibiotici in quanto nella popolazione pediatrica il dosaggio farmacologico varia in base al peso corporeo e le DDD fanno riferimento alla popolazione adulta.

Il punto di forza di questa analisi è rappresentato dall'ampio campione di ospedali coinvolti, dal rigoroso metodo di raccolta dei dati e dalla stima attendibile dell'esposizione agli antibiotici derivante dalla registrazione dettagliata dei consumi in tutti gli ospedali.

Questo studio ha dimostrato un modesto incremento nell'utilizzo di antibiotici nei reparti pediatrici, sebbene l'aumento costante dei consumi di penicilline in associazione agli inibitori delle β -lattamasi e la riduzione delle penicilline senza associazione, sia motivo di grave preoccupazione.

Parole chiave: antibiotici, popolazione pediatrica, survey di 8 anni

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici

Buccellato E et al. *Use of Antibiotics in Pediatrics: 8-Years Survey in Italian Hospitals*. [PLoS One](#). 2015 Sep 25;10(9).

Effetto della monoterapia con metformina su patologie cardiovascolari e mortalità: uno studio di coorte retrospettivo in pazienti Cinesi con diabete mellito tipo 2

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Nella gestione dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2), sono numerosi i fattori che influenzano la prescrizione precoce di un antidiabetico orale (ADO) in aggiunta alle modifiche dello stile di vita. Sebbene vi siano evidenze che l'utilizzo di questi farmaci apporti benefici in termini di decremento di parametri clinici quali l'emoglobina glicata (HbA1c), e di riduzione delle complicanze correlate alla malattia o della mortalità, i pazienti potrebbero opporsi al trattamento per varie ragioni, inclusi i possibili effetti collaterali, problemi di compliance, e il fatto che sia una terapia a vita.

La metformina è un ADO con un buon rapporto rischio/beneficio, ampiamente utilizzato, e suggerito dalle linee guida come trattamento di prima linea nel diabete. Nei pazienti obesi ha dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari, rispetto alla sola modifica dello stile di vita. Nonostante ciò, la decisione di iniziare il farmaco è una questione complessa, soggetta a giudizio clinico, e tuttora una significativa proporzione di pazienti non è in trattamento con alcun antidiabetico.

L'obiettivo dello studio era valutare l'effetto netto della monoterapia con metformina (MM) sulla mortalità da ogni causa e sugli eventi cardiovascolari (CV), in pazienti Cinesi affetti da DMT2.

Lo studio di coorte retrospettivo è stato condotto nel contesto dell'assistenza primaria pubblica, in pazienti Cinesi affetti da DMT2. I dati utilizzati, raccolti tra l'1 agosto 2008 e il 31 dicembre 2008 nei centri clinici ambulatoriali gestiti dall'Hong Kong Hospital Authority (HA), sono stati ricavati da uno studio su larga scala per la valutazione di un programma locale sul diabete. Sono stati inclusi pazienti ≥ 18 anni, con diagnosi clinica di DMT2 (definita dal codice International Classification of Primary Care-2, ICPC-2* "T90"), e nessuna storia di patologia CV, cui al basale era stata prescritta metformina come unico ADO, per la prima volta o per continuare la terapia in atto (gruppo MM), o che al basale non erano in trattamento con alcun ADO, indipendentemente dal fatto che lo fossero stati o meno in precedenza (gruppo di controllo). Durante le visite per il diabete, tutti i pazienti avevano ricevuto dai medici curanti e dagli infermieri consigli personalizzati su come modificare lo stile di vita. I criteri di esclusione erano: per entrambi i bracci, una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m², e il verificarsi di uno degli *outcome* entro 1 anno dal basale; per i pazienti del gruppo MM, l'aggiunta di un altro ADO, la sostituzione con un ADO di un'altra classe o insulina, e l'interruzione di metformina entro 1 anno dal basale; per i pazienti del gruppo di controllo, la prescrizione di un qualsiasi ADO entro 1 anno dal basale. Il *follow-up* veniva interrotto al verificarsi di un *outcome* dello studio o di uno dei seguenti: sostituzione della metformina con un altro AD; aggiunta di un altro AD; nel gruppo MM, nessuna prescrizione per 121 giorni; nel gruppo di controllo, nessuna visita presso gli ambulatori di medicina generale dell'HA per 181 giorni; ultimo contatto con un servizio ospedaliero o ambulatoriale dell'HA; 31 dicembre 2013. Gli *outcome* erano i seguenti: 1) evento CV (coronaropatia, ictus, o insufficienza cardiaca); 2) coronaropatia (cardiopatia ischemica, infarto miocardico, morte coronarica, morte improvvisa); 3) ictus (fatale e non-fatale); 4) insufficienza cardiaca; 5) mortalità da ogni causa (determinata utilizzando il registro dei decessi della popolazione di Hong Kong); 6) nefropatia cronica grave (eGFR < 30 mL/min/1.73m²). Le comorbidità sono state identificate mediante i sistemi di codificazione delle diagnosi ICPC-2 e International Classification of Diseases, 9th Edition, Clinical Modification (ICD-9-CM)**.

Le covariate al basale includevano: caratteristiche socio-demografiche dei pazienti (età, genere, fumo di sigaretta, potus, livello di educazione); parametri clinici (indice di massa corporea [BMI], HbA1c, pressione sanguigna sistolica [PAS], e diastolica [PAD], profilo lipidico [colesterolo LDL, rapporto tra colesterolo totale e HDL, trigliceridi]; caratteristiche della patologia (durata riferita di DM [< 5 anni; 5-10 anni; > 10 anni] e ipertensione; stadio della nefropatia cronica in accordo all'eGFR [stadio 1: eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m²; stadio 2: eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² e < 90 mL/min/1.73m²; stadio 3: eGFR ≥ 30 mL/min/m² e < 60 mL/min/1.73m²]); e modalità di trattamento (uso al basale di antipertensivi e ipolipemizzanti).

Per confrontare il rischio di mortalità da ogni causa, eventi cardiovascolari e nefropatia cronica grave tra i pazienti dei due gruppi è stata utilizzata la regressione di Cox.

Dei 49,478 soggetti inizialmente eleggibili, 50.8% nel gruppo MM (n=25,128) e 49.2% nel gruppo di controllo (n=24,350), applicando i criteri di esclusione ne sono stati selezionati rispettivamente 7493 e 3800. Di questi, 3400 per gruppo sono stati appaiati secondo le caratteristiche al basale. Prima dell'appaiamento, il gruppo MM era più giovane (61.70 ± 10.75 vs 62.75 ± 10.97 anni, $P < 0.001$) e aveva una maggior proporzione di fumatori (8.18% vs 5.58%, $P < 0.001$), rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, la maggior parte delle caratteristiche cliniche differiva significativamente tra i due gruppi. In seguito all'appaiamento, non erano evidenti differenze significative in termini di caratteristiche al basale. Il gruppo MM mostrava un miglioramento significativo di HbA1c (-0.09%, $P < 0.001$), PAS (-1.12 mmHg, $P = 0.016$), PAD (-0.95 mmHg, $P < 0.001$), colesterolo LDL (-0.27 mmol/L, $P < 0.001$), colesterolo totale/HDL (-0.23, $P < 0.001$), e BMI (-0.11 Kg/m², $P = 0.002$) rispetto al gruppo di controllo nella coorte appaiata, cui nella coorte completa si aggiungeva la riduzione del livello di trigliceridi (-0.07 mmol/L, $P < 0.001$). I pazienti del gruppo MM erano più propensi alla progressione verso uno stadio più grave di nefropatia cronica (15.9% vs 11.65%, $P < 0.001$). Il gruppo MM aveva un minor tasso di incidenza di mortalità da ogni causa ed eventi CV del

gruppo di controllo in entrambe le coorti. Nella coorte appaiata, i due tassi erano rispettivamente 7.5 vs 11.1 decessi per 1000 anni-persona in un *follow-up* mediano di 62.5 vs 44.5 mesi, e 11.3 vs 16.2 eventi CV per 1000 anni-persona in un *follow-up* mediano di 62.5 vs 43.5 mesi. I tassi dei singoli eventi CV considerati (coronaropatia, ictus e insufficienza cardiaca) erano in linea con i precedenti. Tuttavia, nel gruppo MM è stata osservata una maggiore incidenza di nefropatia cronica grave rispetto al gruppo di controllo (7.4 vs 6.9 per 1000 anni-persona). Applicando la regressione di Cox alle variabili dipendenti mortalità da ogni causa, eventi CV e nefropatia cronica grave, le due coorti mostravano risultati simili. Dopo appaiamento, nel gruppo MM rispetto al gruppo di controllo è stata osservata una riduzione del 29.5% del rischio di mortalità da ogni causa, con una differenza tra i tempi di sopravvivenza dei due gruppi altamente significativa ($P < 0.001$ al log-rank test), e una riduzione del 30-35% del rischio di eventi CV, esclusa l'insufficienza cardiaca, anche in questo caso con differenze significative tra i tempi di sopravvivenza ($P < 0.001$ per gli eventi CV e la coronaropatia; $P = 0.013$ per l'ictus). Nel gruppo MM è stato inoltre osservato un aumento non statisticamente significativo del rischio di nefropatia cronica grave (16.3%; $P = 0.877$ al log-rank test). Considerando i pazienti esclusi per il verificarsi di un outcome entro 1 anno dal basale, i risultati erano migliori rispetto all'analisi principale, con una riduzione significativa del rischio di mortalità da ogni causa, evento CV, coronaropatia, ictus, e insufficienza cardiaca rispettivamente di 33.4, 27.6, 25.7, 30.0 e 36% nel gruppo MM vs il gruppo di controllo. Tuttavia, l'effetto della metformina era ridotto se si effettuava un'analisi *intention-to-treat*. Sebbene il gruppo MM avesse una riduzione del rischio del 10-20% in tutti gli outcome eccetto la nefropatia cronica grave, rispetto al gruppo di controllo, questa era statisticamente significativa solo per gli eventi CV e la coronaropatia.

Lo studio ha alcune limitazioni: la mancanza di informazioni sulle covariate al basale e l'appaiamento dei pazienti dei due gruppi hanno determinato una notevole riduzione della numerosità campionaria; non erano disponibili alcuni dettagli sull'utilizzo di metformina, incluse le modifiche del dosaggio, la compliance al trattamento, gli effetti collaterali, e le controindicazioni; è possibile che si sia verificato un bias di misclassificazione a causa dell'utilizzo dei sistemi di codificazione ICPC-2 e ICD-9-CM per l'identificazione degli *outcome*.

I pazienti con diabete mellito tipo 2 in monoterapia con metformina mostravano un miglioramento in numerosi parametri clinici, e una riduzione della mortalità da ogni causa, e degli eventi cardiovascolari, rispetto a quelli in cui erano state attuate solo modifiche dello stile di vita. In assenza di controindicazioni e se è tollerata, la metformina dovrebbe essere prescritta precocemente ai pazienti diabetici, per minimizzare il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità nel lungo termine. La funzionalità renale dovrebbe essere monitorata regolarmente.

Parole chiave: metformina; diabete mellito tipo 2; mortalità, patologie cardiovascolari, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento Bibliografico: Fung CS, Wan EY, Wong CK, Jiao F, Chan AK. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14(1):137. doi: 10.1186/s12933-015-0304-2.

Note

*L'ICPC-2, è lo strumento più usato a livello internazionale per disporre delle informazioni cliniche nelle cure primarie e nella medicina di famiglia. Si basa sul concetto di "episodio di cura" e permette sia una codificazione delle diagnosi/rilievi, sia una classificazione del motivo del consulto (RFE = Reason for Encounter), consentendo di registrare inoltre le procedure effettuate (esame obiettivo, terapia). Ha una struttura biassiale: è costituita da 17 capitoli (contraddistinti da lettere maiuscole, suddivisi a secondo della localizzazione corporea, es. sangue e organi ematopoietici, cardiocircolatorio, muscoloscheletrico), e 7 componenti (Sintomi, disturbi; Procedure diagnostiche, preventive, di screening; Procedure terapeutiche; Risultati degli esami; Informazioni amministrative; Altro; Diagnosi, malattie). Ogni componente viene suddiviso in rubriche, identificate da una lettera e due numeri.

**L'ICD-9-CM è un sistema di classificazione finalizzato a tradurre in codici numerici o alfa-numerici i termini medici in cui sono espressi le diagnosi di malattia, i traumatismi, gli interventi chirurgici, e le procedure diagnostiche e terapeutiche. La struttura della classificazione è determinata da due assi principali, l'eziologia e la sede anatomica. Il criterio eziologico determina i cosiddetti capitoli speciali

(malattie infettive, malattie costituzionali e generali, malattie dello sviluppo, traumi); il criterio anatomico determina i capitoli cosiddetti locali, ovvero riferiti ad una specifica sede anatomica.

Efficacia e sicurezza di un regime terapeutico basato sull'utilizzo di Everolimus vs. Micofenolato Mofetil-Based in soggetti in età pediatrica soggetti a trapianto di rene.

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

I dati sinora disponibili sull'efficacia e la sicurezza dell'everolimus (EVR) in pazienti di età pediatrica sottoposti a trapianto di rene paragonati ad altri regimi terapeutici con agenti immunosoppressori sono limitati.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di un regime terapeutico basato sull'EVR su un periodo di 4 anni post-trapianto rispetto ad un gruppo di controllo che riceveva una regime standard con Inibitori della calcineurina associati a micofenolato mofetil in pazienti pediatrici.

Lo studio era multicentrico, retrospettivo, condotto su 105 pazienti in età pediatrica che avevano ricevuto trapianto di rene. Il gruppo EVR (n = 35) era trattato presso la Hannover Medical School. Al fine di evitare un bias nella selezione dei soggetti erano inclusi anche tutti i bambini e gli adolescenti, con un follow up di 4 anni, che avevano ricevuto un primo o secondo trapianto di rene ABO-compatibile, trattati con una terapia immunosoppressiva a base di EVR tra il 11/2006-12/2009 (35 su 41). I pazienti EVR erano retrospettivamente appaiati con due controlli ciascuno, provenienti da due centri diversi (University Children's Hospital Heidelberg (n = 57); Children's Hospital Stuttgart (n = 13)), che avevano ricevuto un primo o secondo trapianto di rene nello stesso periodo dei pazienti del gruppo EVR (2004-10). Per ciascun paziente del gruppo EVR, erano identificati due casi di controllo, con un periodo minimo di osservazione di 4 anni, usando il registro CERTAIN (www.certain-registry.eu) secondo i seguenti criteri di appaiamento: (i) età al momento del trapianto, (ii) provenienza dell'organo trapiantato (donatore vivente o deceduto), (iii) primo o secondo trapianto, (iv) genere, (v) precedente dialisi o meno. Dei 35 bambini del gruppo EVR, 33 (94%) avevano ricevuto una terapia di induzione con basiliximab ai giorni 0 e 4. Il trattamento con basiliximab era evitato in due bambini che lo avevano già ricevuto; questi pazienti non ricevevano altre terapie di induzione. I pazienti ricevevano 300 mg prednisolone/m² di superficie corporea (BSA) i.v. al momento del trapianto. La media delle dosi di prednisolone ai mesi 1 e 6 post-trapianto era di 25±7.8 e 6.0±2.5 mg/m² BSA *die*, rispettivamente. Il Prednisolone era interrotto in 29/35 (83%) pazienti a 10.3±1.9 mesi post-trapianto. La ciclosporina A (CsA) era somministrata per i primi sei mesi post-trapianto (livelli sierici 50-100 µg/L) e di 25-75 µg/L successivamente. Il micofenolato mofetil (MMF) non era incluso nel regime immunosoppressivo del gruppo EVR.

Il gruppo di controllo riceveva un regime immunosoppressivo che rappresenta lo standard Europeo per il trapianto di rene in età pediatrica, e cioè un regime con un CNI (CsA o Tacrolimus (TAC)) associato a MMF e steroidi. Solo 4/70 pazienti (5.7%) ricevevano il basiliximab. Gli altri 66 non ricevevano terapia di induzione. Tutti i bambini ricevevano 300 mg di metilprednisolone/m² BSA i.v. al momento del trapianto. Cinquantasei bambini ricevevano TAC ad una dose iniziale di 0.3 mg/kg di peso corporeo (b.w.) *die* in due dosi, 14 bambini ricevevano CsA ad una dose iniziale di 400 mg/m² BSA *die* divisa in due dosi. I range dei livelli sierici erano modificati in accordo alle evidenze cliniche di efficacia e di eventi avversi. Nel gruppo EVR i corticosteroidi erano sospesi nel 83% dei bambini vs il 39% nel gruppo di controllo (p<0.001). Nel gruppo EVR, la sopravvivenza a 4 anni post-trapianto era del 100%. Nel gruppo di controllo, un bambino è morto durante il quarto anno post-trapianto per edema cerebrale e disfunzione multipla di organi a causa di una setticemia resistente al trattamento. Nel periodo di osservazione di 4 anni, 16/35 pazienti (46%) nel gruppo EVR e 50/70 pazienti nel gruppo controllo (71%) (p = 0.02, chi-square test) sono stati sottoposti a biopsia renale per indicazioni cliniche. La sopravvivenza dei pazienti era paragonabile in entrambi i gruppi, così come il rate di formazione *de novo* degli anticorpi HLA donatore-specifici (11% nel gruppo EVR, 18% nei controlli) (p = 0.55). A 4 anni post-trapianto, il valore medio del tasso di filtrazione glomerulare stimato nel gruppo EVR era pari a 56±33 ml/min per 1.73 m² vs.

63±22 ml/min per 1.73 m² nel gruppo di controllo (p = 0.14). La terapia con Everolimus era associata ad una minore replicazione virale di BK poliomavirus (3% vs. 17% nei controlli; p = 0.04), ma ad una maggiore percentuale di ipertensione arteriosa e iperlipidemia (p<0.001).

In conclusione questo studio ha dimostrato che nel trapianto di rene in soggetti in età pediatrica, l'associazione di everolimus con basse dosi di ciclosporina presenta risultati paragonabili in termini di efficacia ad un regime standard ma con un profilo di sicurezza differente.

Riferimento bibliografico: Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients.

Lena Caroline Brunkhorst¹, Alexander Fichtner², Britta Höcker², Greta Burmeister^{1,4}, Thuriid Ahlenstiel-Grunow¹, Kai Krupka², Martin Bald³, Antonia Zapf⁵, Burkhard Tönshoff², Lars Pape¹.

1 Department of Pediatric Nephrology, Hannover Medical School, Hannover, Germany, 2 Department of Pediatrics I, University Children's Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany, 3 Department of Pediatric Nephrology, Olgahospital, Stuttgart, Germany, 4 Department of Visceral and Transplant Surgery, University Hospital of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany, 5 Department of Biostatistics, University Clinic of Göttingen, Göttingen, Germany. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0135439 September 25, 2015.

Conflitto di interessi: Nessuno dichiarato.

Effetti della ranolazina sulla resistenza all'esercizio, sugli indici funzionali e strutturali del ventricolo destro e sulle caratteristiche emodinamiche nell'ipertensione arteriosa polmonare: uno studio pilota

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una malattia respiratoria rara, progressiva, caratterizzata da pressione sanguigna pericolosamente alta e resistenza vascolare che determina un progressivo affaticamento per il ventricolo destro (VD) che può culminare nello scompenso cardiaco anche mortale. Inoltre, alcuni parametri ecocardiografici del VD nell'IAP sono risultati associati ad esiti sfavorevoli, come l'ischemia ed alterato metabolismo dello stesso nonché l'incapacità di adattamento all'aumento del post-carico. Ad oggi, non vi sono strategie terapeutiche che agiscono specificamente sull'ischemia e/o sull'alterato substrato metabolico del VD. La ranolazina è approvata per il trattamento dell'angina cronica stabile ed è caratterizzata da un discreto profilo di tollerabilità nei soggetti con malattia coronarica. Recenti evidenze suggeriscono che la ranolazina è in grado di ridurre il sovraccarico di calcio dei miociti attraverso l'inibizione delle correnti entranti del sodio e dell'ossidazione degli acidi grassi. In tal modo la ranolazina riduce la tensione diastolica del VD e migliora in diastole il flusso sanguigno aumentando la performance e la contrattilità del VD. Quest'ultimo effetto potrebbe aumentare il volume sistolico e l'output cardiaco migliorando la resistenza all'esercizio fisico. Inoltre, in un modello murino di IAP, la somministrazione di ranolazina ha attenuato lo sviluppo dell'ipertrofia del VD e la disfunzione sistolica supportandone il potenziale terapeutico.

In tale contesto, al fine di analizzare la fattibilità e la sicurezza d'uso della terapia farmacologica con ranolazina per il trattamento di tre mesi dell'IAP gruppo I, in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS (comprendente tutte quelle forme di ipertensione polmonare precapillare caratterizzate da un marcato rimodellamento vascolare polmonare) è stato condotto uno studio pilota prospettico, in aperto e a singolo braccio, ipotizzando che tale farmaco fosse in grado di migliorare la sintomatologia, la resistenza all'esercizio e i parametri ecocardiografici.

Lo studio è stato condotto presso il Northwestern University Pulmonary Hypertension Program selezionando, dal 2010 al 2012, tutti i pazienti adulti con IAP gruppo I. I pazienti sono stati selezionati secondo i seguenti criteri di inclusione: pressione arteriosa \geq 25 mmHg, pressione capillare polmonare (Pulmonary capillary wedge pressure - PCWP) \leq 15 mmHg e nessuna causa alternativa alla IAP, caratteristiche, queste, che definiscono il gruppo I della IAP

dell'OMS; classe funzionale II e III dell'OMS; evidenza di disfunzione ventricolare destra definita dall'accorciamento frazionale dell'area - RVFAC (< 35%) o dall'escursione sistolica dell'anello tricuspide (*tricuspid anular plane systolic excursion-TAPSE*) < 1,6 cm in accordo con le linee guida dell'American Society of Echocardiography oppure definita dall'appiattimento del setto interventricolare, indicativo di elevata pressione sistolica del VD; terapia con farmaci vasodilatanti polmonari a dosi stabili (analoghi delle prostacicline, antagonisti recettoriali delle endoteline e/o inibitori delle fosfodiesterasi). Sono stati, invece, esclusi pazienti con storia di coronaropatia epicardica (definita come stenosi coronarica > 50%; storia di intervento coronarico percutaneo o bypass coronarico; risultati anomali all'ECG suggestivi di ischemia miocardica in distribuzione coronarica); pazienti con sintomi tipici della classe funzionale IV dell'OMS; storia di aritmia ventricolare complessa trattata farmacologicamente; intervallo QT > 500 millisecondi o storia di allungamento del tratto QT o terapia farmacologica in grado di prolungare lo stesso; storia di disfunzione epatica inclusi i soggetti con IAP gruppo I dell'OMS dovuta a ipertensione porto-polmonare; utilizzo corrente di inibitori dell'isoforma CYP3A4, come il bosentan; malattia renale grave o terminale (definita dal tasso di filtrazione glomerulare < 30 mL/min/1,73 m²); gravidanza e/o allattamento. Inoltre sono stati esclusi quei pazienti fisicamente incapaci di sottoporsi alle procedure previste dallo studio, quali il test del cammino in sei minuti, ecocardiografia sotto sforzo e cateterizzazione destra cardiaca. I soggetti arruolati hanno cominciato la terapia con ranolazina alla dose di 1 g due volte al giorno per tre mesi (con riduzione a 500 mg in caso di eventi avversi). L'aderenza alla terapia è stata verificata contando il numero delle compresse. Le visite di follow-up sono state effettuate al I, poi al II e al III mese. Gli eventi avversi gravi sono stati così definiti: fatali, grave compromissione dello stato di salute con exitus, rischio di morte immediata, ricovero ospedaliero e ospedalizzazione per più di 24 ore, disabilità o incapacità o pericolo di vita. Lo studio ha previsto le seguenti procedure: esame fisico, compilazione di questionari, visita elettrocardiografica, test del cammino in sei minuti, ecocardiografia sotto sforzo, esame emodinamico invasivo alla terza visita. Inoltre, lo studio ha previsto la valutazione della qualità di vita e dello stato funzionale attraverso la compilazione del questionario Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ) sia al basale che al terzo mese. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esame ecocardiografico bidimensionale, doppler tissutale (TDI) e un test ergometrico effettuato con un bicicletta sia al basale che al terzo mese. La struttura e funzionalità cardiaca sono state misurate sia a riposo che sotto sforzo come raccomandato dall'American Society of Echocardiography. Tutti i parametri della funzionalità e struttura ventricolare destra sono stati valutati sia in condizione di riposo che di sforzo al basale e al terzo mese. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco destro all'arruolamento e il follow-up è stato eseguito al III mese. Il cateterismo cardiaco e dell'arteria polmonare è stato effettuato dalla vena giugulare interna destra mediante la tecnica Seldinger sotto controllo fluoroscopico. I pazienti sono poi stati sottoposti ad esami emodinamici (pressione atriale destra media, sistolica, diastolica, la pressione arteriosa polmonare media [mPAP] e la PCWP) usando un catetere 6F ad una velocità di aspirazione di 50 mm/s. Tutte le misurazioni pressorie sono state eseguite alla fine dell'aspirazione e in duplicato mediante un protocollo standardizzato. L'output cardiaco è stato calcolato usando il metodo della termodiluizione e la resistenza vascolare polmonare (PVR) è stata calcolata come il gradiente trans-polmonare (mPAP-PCWP) diviso per l'output cardiaco. I dati relativi alle caratteristiche demografiche, cliniche, lo stato funzionale, ecocardiografico e l'esame emodinamico sono stati sommati per l'intero campione in studio. Le variabili continue con una distribuzione normale sono state mostrate come media +/- deviazione standard (SD), quelle categoriche, invece, come numeri e percentuali. Eventuali differenze in termini di punteggio del KCCQ, classe funzionale dell'OMS, distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti, parametri ecocardiografici, variabili ecocardiografiche sotto stress e misurazioni emodinamiche invasive sono state confrontate tra i valori al basale e al III mese mediante il t test. Poiché tale studio è pilota e, come tale, non si basa su ipotesi statistiche precedenti per l'end point primario, nessuna analisi è stata effettuata per il calcolo della numerosità campionaria e della potenza statistica. Lo studio ha arruolato 11 pazienti con IAP OMS gruppo I, età media di 48 +/- 13 anni e per la maggior parte (73%) di sesso femminile. Nella maggior parte dei casi (n = 9; 73%) la IAP è risultata associata a malattia del tessuto connettivo (principalmente sclerosi sistemica). In 4 pazienti è stata riscontrata malattia polmonare interstiziale e in 1 broncopneumopatia cronica ostruttiva. Quasi tutti i pazienti (91%) sono risultati in trattamento con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo V; inoltre, tutti i

partecipanti rientravano nel gruppo funzionale II o III dell'OMS e il battito cardiaco nonché la pressione arteriosa erano nella norma. L'esame ecocardiografico ha evidenziato la dilatazione del VD nella maggior parte dei pazienti confermato dall'aumento del diametro basale ($4,9 \pm 0,8$ cm), lunghezza ($8,6 \pm 1,1$ cm) e area tele-diastolica dello stesso (38 ± 12 cm²). Inoltre, il rapporto del diametro del VD/ ventricolo sinistro (VS) è risultato marcatamente aumentato ($1,4 \pm 0,3$, dove il valore normale è $< 0,67$). La RVFAC è risultata pari al $29\% \pm 11\%$, la TAPSE inferiore a $1,6 \pm 0,5$ cm e il diametro longitudinale del VD ridotto a $15,8\% \pm 5,2\%$. Nel corso dei tre mesi di studio si è osservato un miglioramento funzionale rispetto al basale (il 36% dei soggetti in classe III dell'OMS sono passati o nel gruppo I o II). Il punteggio del questionario KCCQ non è cambiato in maniera significativa nel corso dei tre mesi. Il test del cammino in 6 minuti ha mostrato un miglioramento in termini di distanza percorsa da 383 ± 60 m al basale a 419 ± 80 m dopo 3 mesi di trattamento (tale risultato, tuttavia, non ha raggiunto la significatività statistica). La ranolazina ha determinato il miglioramento dei seguenti parametri cardiaci dopo 3 mesi di trattamento: dimensione e valori della funzione sistolica (TAPSE e RVFAC) del VD. In 8 pazienti il diametro longitudinale del VD è risultato ridotto di 1,4 punti percentuali sotto sforzo, mentre al terzo mese di terapia si è osservato un aumento di 1,0 punti percentuali suggestivo di un significativo miglioramento del VD nel compensare il post-carico sotto sforzo; allo stesso modo, dopo i 3 mesi di trattamento si è osservato un miglioramento degli indici cardiaci e della resistenza polmonare vascolare, anche se i valori stimati rispetto al basale non sono risultati significativi in termini statistici. In termini di sicurezza 1 paziente su 11 ha riportato sintomi quali tremori, debolezza e vertigini e dall'anamnesi farmacologica è emerso che era in trattamento con darifenacina (cosa che aveva dimenticato di riportare al momento dell'arruolamento), farmaco utilizzato per l'incontinenza urinaria, antagonista muscarinico, ma soprattutto, substrato dell'isoforma enzimatica CYP3A4; pertanto, a causa della potenziale interazione farmacologica tra la ranolazina (inibitore del CYP3A4) e darifenacina, il farmaco in studio è stato sospeso con completa risoluzione dei sintomi. Dei rimanenti 10 pazienti, 8 (80%) hanno ben tollerato il trattamento con ranolazina alla dose di 1 g due volte al giorno per tutta la durata dello studio, per 2, invece, si è resa necessaria la riduzione della dose a 500 mg (due volte al giorno) per la comparsa di eventi avversi (grave costipazione e mialgia) con completa risoluzione degli stessi.

I risultati dello studio hanno evidenziato un miglioramento funzionale e strutturale del ventricolo destro in soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con progressivo passaggio, nel corso dei tre mesi di trattamento con ranolazina, verso classi funzionali dell'OMS migliori. La ranolazina, inoltre, è risultato un farmaco ben tollerato.

La ridotta dimensione campionaria e l'impossibilità di escludere un eventuale effetto placebo o della terapia vasodilatante in corso rappresentano i principali limiti dello studio.

Parole chiave: ipertensione arteriosa polmonare, ventricolo destro, ecocardiografia speckle-tracking, emodinamica.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Gilead Sciences.

Riferimento bibliografico: Khan SS, Cuttica MJ, Beussink-Nelson L, Kozyleva A, Sanchez C, Mkrdichian H, Selvaraj S, Dematte JE, Lee DC, Shah SJ. Effects of ranolazine on exercise capacity, right ventricular indices, and hemodynamic characteristics in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulm Circ.* 2015 Sep;5(3):547-56.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Il mantenimento del controllo delle malattie ostruttive croniche delle vie aeree: aderenza alla terapia inalatoria, benefici e rischi nel cambiamento del dispositivo inalatorio

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono fra le malattie croniche più diffuse al mondo, caratterizzate da ostruzione delle vie aeree per presenza di uno stato infiammazione cronica e di iperresponsività bronchiale. La maggior parte dei pazienti asmatici o con BPCO richiede un trattamento di mantenimento a lungo termine con farmaci somministrati per via inalatoria, come ad esempio i corticosteroidi inalatori (CI), i β_2 agonisti a breve o lunga durata (SABA/LABA) e gli agenti antimuscarinici a breve o lunga durata (SAMA/LAMA). Nonostante la disponibilità di terapie farmacologiche efficaci e di linee guida dettagliate sulla gestione di queste malattie, secondo diversi studi epidemiologici la prevalenza di pazienti affetti di asma e COPD non adeguatamente trattati è alta, pari al 50-59% a causa di una bassa aderenza alla terapia prescritta con conseguente peggioramento della prognosi e della qualità di vita.

Scopo di questa revisione sistematica è stato quello di valutare le criticità alla base del mantenimento del controllo delle malattie ostruttive croniche delle vie aeree come asma e BPCO in relazione all'aderenza alle terapie inalatorie e ai potenziali rischi e benefici nel cambiamento del dispositivo inalatorio.

L'aderenza è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante. I principali fattori che determinano la non aderenza alla terapia sono: il paziente, la malattia, il trattamento, lo stato socioeconomico e il sistema sociosanitario. Le malattie croniche delle vie aeree sono considerate fra le patologie croniche con più basso livello di aderenza, senza tener conto delle problematiche associate alla somministrazione di farmaci per via inalatoria. A questo riguardo, la non aderenza ad una terapia è stata distinta in intenzionale e non-intenzionale. L'aderenza intenzionale accade quando il paziente decide di non assumere il farmaco o di prenderlo in tempi e/o dosaggi diversi rispetto a quelli prescritti. In caso di asma o BPCO l'aderenza intenzionale sembra raggiungere valori paragonabili a quelli di altre patologie croniche. L'aderenza non intenzionale avviene quando il paziente involontariamente non segue o sbaglia la terapia prescritta. L'adozione di un'errata tecnica di utilizzo di inalatori è un esempio di aderenza non intenzionale che raggiunge livelli pari al 70% nei pazienti con asma o BPCO con conseguente aumento del numero di ricoveri, costi di ospedalizzazione e decessi. L'uso non corretto dei dispositivi inalatori risulta inoltre poco percepito sia dai pazienti che dai medici prescrittori. Pur essendo stati inseriti dei sistemi elettronici direttamente sul dispositivo inalatorio, attualmente non esistono dei metodi validati per misurare con precisione l'aderenza alla terapia in queste malattie dal momento che l'uso non corretto del dispositivo non è possibile misurarlo oggettivamente. La varietà di dispositivi inalatori rende inoltre impossibile creare delle linee guida omogenee per il paziente e per il personale sanitario curante così da valutarne il corretto impiego. L'applicazione di un'errata tecnica di utilizzo avviene nel 30-90% dei casi e una possibile soluzione per ridurre l'aderenza non intenzionale sembra essere l'adozione di una lezione pratica a tu per tu col paziente al momento della prescrizione del dispositivo inalatorio da parte del personale sanitario. D'altra parte, è risaputo che non sono sufficienti istruzioni chiare e ripetute sulle corrette modalità d'impiego del dispositivo inalatorio in alcune tipologie di pazienti affetti da diverse comorbidità quali tremore, scarsa coordinazione fra uso della mano ed atto respiratorio, artrite nelle mani, ridotte facoltà visive e uditive. La scelta della tipologia di dispositivo inalatorio e della formulazione farmaceutica del medicinale da somministrare può determinare l'adozione di un'errata tecnica d'impiego. L'uso di generatori di aerosol che permettono l'assunzione di particelle extrafini di beclometasone dipropionato (BDP) o di ciclesonide, come gli inalatori pressurizzati pre-dosati (pMDI), o di associazioni di BDP/formoterolo come gli inalatori di polvere secca (DPI), ha dimostrato un aumentato rilascio di farmaco nei polmoni e quindi di una migliore efficienza rispetto ai tradizionali aerosol. L'impiego dei nuovi pMDI e DPI sembra avere il potenziale di migliorare l'aderenza non intenzionale. Infatti, gli ultimi DPI entrati in commercio sono dotati di un sistema con cui

vengono attivati dall'atto respiratorio (*breath actuated mechanism*, BAM) così da assicurare il rilascio della dose quando il paziente raggiunge il corretto picco di flusso inspiratorio (PIF). L'aggiunta del BAM nei dispositivi inalatori permette di avere un meccanismo di feedback utile a confermare non solo il caricamento della dose ma anche la sua corretta somministrazione. Un'altra criticità sembra essere il numero di passaggi che occorrono per preparare correttamente la dose da somministrare nel DPI che determinano un aumentato rischio di errore da parte del paziente nella tecnica d'impiego.

Infine, un altro aspetto da considerare per migliorare l'aderenza è il cambiamento del dispositivo inalatorio che avviene di solito quando il paziente informa il proprio medico curante che la terapia non funziona. L'*International Care Respiratory Group* ha evidenziato che una serie di domande dovrebbe essere posta al paziente prima di modificare il protocollo terapeutico così da confermare che il dispositivo inalatorio è la causa del fallimento terapeutico. Il cambiamento del dispositivo deve essere eseguito in comune accordo fra il medico curante e il paziente al fine di trovare la soluzione migliore in termini di trattamento farmacologico, facilità di utilizzo e costo del dispositivo.

In conclusione, l'aderenza alla terapia inalatoria nei pazienti con asma e BPCO può essere migliorata con una scelta corretta del dispositivo inalatorio che deve essere eseguita dal medico curante in accordo col paziente, con un'educazione continua e ripetuta nella tecnica d'impiego dell'inalatore e con la continua ricerca di miglioramenti tecnologici al fine di facilitarne l'uso ed il rilascio della dose corretta al momento dell'atto respiratorio.

Conflitto d'interesse: ASM è consulente per industrie farmaceutiche; DP è dipendente della Chiesi Farmaceutici SpA.

Parole chiave: malattie ostruttive croniche delle vie aeree, dispositivi inalatori, aderenza alla terapia.

Riferimenti bibliografici

Melani AS e Paleari D. Maintaining Control of Chronic Obstructive Airway Disease: Adherence to Inhaled Therapy and Risks and Benefits of Switching Devices. *COPD*. 2015; 25:1-10.

Confronto tra device di chiusura vascolare per impianto di valvola aortica transfemorale

A cura del Dott. Dario Botti

L'accesso vascolare femorale per la valvola aortica transcateretere (TAVI) è associato ad *outcome* di sicurezza migliori rispetto ad altri accessi venosi. Per questo motivo la maggior parte delle procedure TAVI sono praticate attraverso questa via, grazie alla quale l'emostasi viene raggiunta per via percutanea grazie a un *device* di chiusura vascolare (VCD - *Vascular Closure Device*).

I dispositivi più utilizzati sono Prostar XL® e Perclose ProGlide® (Abbott Vascular®).

Ancora oggi le complicanze vascolari costituiscono uno dei principali problemi visto che sono causa di sanguinamenti, trasfusioni, danni renali ed aumento della mortalità. Sono stati identificati diversi fattori anatomici e operatore-dipendenti che possono essere associati a complicanze vascolari, anche se il potenziale contributo dei diversi tipi di VCD sulla loro incidenza non è ancora stato definito, e la scelta del VCD si basa principalmente sulla preferenza dell'operatore e non sulle evidenze.

Lo studio multicentrico CONTROL (CLOSure devices IN Transfemoral aORTic vaLve implantation) è stato condotto per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Prostar XL vs Perclose ProGlide.

Lo studio ha coinvolto 9 centri europei (Italia compresa), nordamericani e mediorientali: i pazienti sottoposti a TAVI con i 2 diversi dispositivi di chiusura vascolare sono stati inclusi retrospettivamente da Marzo 2007 a Dicembre 2014 utilizzando un *form* che includeva informazioni di base, dati anatomici vascolari, dati procedurali con l'aggiunta di informazioni

sul *device* utilizzato e, per finire, *outcome* procedurali con particolare attenzione alle complicazioni vascolari.

Il diametro minimo del vaso ileofemorale è stato misurato con tomografia computerizzata multistrato; la tortuosità del vaso è stata classificata come assente, media (30°-60°), moderata (60°-90°) e grave (<90°); le calcificazioni arteriose sono state valutate con fluoroscopia o TAC e sono state classificate come assenti, medie (<90° dell'arco totale), moderate (90°-180° dell'arco totale), marcate (180°-270° dell'arco totale) e gravi (<270° dell'arco totale). Particolare attenzione è stata posta a complicanze vascolari bilaterali come rottura, dissezione, perforazione, ematoma nel sito d'accesso e pseudoaneurismi.

L'*end-point* primario composito è stato definito come complicanze vascolari maggiori e mortalità intraospedaliera. Gli *end-point* secondari sono stati mortalità intraospedaliera, complicanze vascolari minori e maggiori, necessità di chirurgia vascolare urgente e sanguinamenti minori, maggiori o rischiosi per la vita del paziente.

Sono stati inclusi nello studio 3138 pazienti, dei quali 1556 nel gruppo Prostar e 1582 nel gruppo ProGlide. Entrambi i gruppi sono risultati ben stratificati, senza differenze significative nelle caratteristiche di base. Il diametro minimo del lume arterioso, la tortuosità e le calcificazioni erano comparabili nei due gruppi. Gli accessi vascolari sono stati ottenuti in entrambi i gruppi con eSheaths® (Edwards Lifesciences®) nel 47% dei pazienti del gruppo Prostar rispetto al 43% dei pazienti nel gruppo ProGlide, mentre il Check-Flo Performer® (Cook®) è stato usato nel 39% dei casi di entrambi i gruppi. Il calibro medio utilizzato è stato 18 Fr per entrambi e la guida espandibile è stata utilizzata nel 53% vs 48% dei casi dei due gruppi di pazienti, rispettivamente.

L'incidenza dell'*end-point* primario composito (9,5% vs 5,1%; OR 1,97, 95% CI 1,80-3,29; P=0,016) e per le complicanze vascolari maggiori (7,4% vs 1,9%, OR 4,25, 95% CI 1,97-9,18; P=0,001) sono stati maggiori nel gruppo Prostar. Comunque, la mortalità intraospedaliera è stata simile per entrambi i gruppi (2,5% vs 3,4%, OR 1,33, 95% CI 0,63-2,82; P= 0,571).

Ematomi femorali ed emostasi sono state maggiormente osservate nel gruppo Prostar (9,5% vs 1,9%, P=0,002), mentre stenosi femorali sono state più frequenti nel gruppo ProGlide (3,4% vs 0,5%, P=0,004). Sanguinamenti maggiori sono avvenuti più frequentemente nel gruppo Prostar, mentre sanguinamenti minori sono stati registrati maggiormente nel gruppo ProGlide.

Questo studio rappresenta la prima analisi su ampia scala di *device* utilizzati per la chiusura vascolare post-TAVI: i principali risultati ottenuti indicano che in un ampio *range* di centri e operatori che effettuano TAVI, in una popolazione ben bilanciata, l'*end-point* primario si verifica più frequentemente in pazienti che sono stati sottoposti all'utilizzo di Prostar, cosa che però non si traduce in una differenza nella mortalità intraospedaliera tra i due gruppi. I pazienti nel braccio ProGlide hanno presentato una maggiore incidenza di stenosi arteriosa, anche se questo gruppo ha dimostrato avere un profilo di sicurezza superiore per quanto riguarda danno renale e sanguinamento maggiore, ed è inoltre risultato associato ad un'ospedalizzazione più breve rispetto al gruppo Prostar. Tra i limiti dello studio gli autori evidenziano i diversi *bias* legati al disegno stesso dello studio: non-randomizzato, osservazionale, retrospettivo.

Nella popolazione sottoposta all'utilizzo di questi VCD i tassi di complicazioni vascolari sono stati comparabili per entrambi i device, anche se il dispositivo Perclose ProGlide è risultato associato ad una minore incidenza di complicanze vascolari maggiori, sanguinamenti, e danni renali. Questo non si traduce, comunque, in aumento della mortalità.

Parole chiave: segnalazione spontanea, incidenti da dispositivi medici, dispositivovigilanza

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Barbash I.M. et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2015 Aug 26. doi:10.1093/eurheartj/ehv417.

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 Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Prof.Ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

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.
