



Newsletter numero 190 dell' 01.06.2016

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

- Sicurezza, efficacia e costi della terapia con bevacizumab nel sud della Spagna. Un'esperienza dal mondo reale
- Efficacia e sicurezza dello spray per mucosa orale di cannabinoidi per la spasticità da sclerosi multipla
- Ibuprofene per via endovenosa nel trattamento del dolore post-operatorio: uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato.
- Uso off-label di farmaci a bersaglio in oncologia
- Disponibilità a pagare per la terapia insulinica e outcome clinici dei pazienti con diabete di tipo 2
- Correlazione tra qualità della dieta, cambiamenti nelle concentrazioni lipidiche plasmatiche e rischio genetico per lo sviluppo di dislipidemia nel corso di 16 anni di follow-up

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- AnaConDa™ e Mirus™ per la sedazione in terapia intensiva: 24 ore di sedazione con desflurano versus isoflurano in un paziente
- La gestione dei dispositivi medici per garantirne un uso sicuro: strategie politiche, di acquisto e di formazione del personale

Sicurezza, efficacia e costi della terapia con bevacizumab nel sud della Spagna. Un'esperienza dal mondo reale*A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori*

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di bloccare il legame del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) al suo recettore, favorire la regressione della vascolarizzazione tumorale in formazione, normalizzare quella residua e inibire un'ulteriore angiogenesi. È stato approvato dall'FDA per il trattamento di tumori in fase iniziale e metastatici tra cui carcinoma al colon-retto (CRC); tumore al polmone non a piccole cellule in stato avanzato (NSCLC), tumore del rene e glioblastoma (GB). L'EMA ha autorizzato bevacizumab per il trattamento di cancro al seno in stato avanzato (BC); carcinoma ovarico o delle tube di Falloppio e per le forme tumorali peritoneali primarie. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia influenza notevolmente i costi, mentre l'uso inappropriato di questo farmaco nella pratica clinica è motivo di preoccupazione non solo in termini di spesa ma anche per le potenziali tossicità a cui il paziente va incontro paragonate alla bassa probabilità di beneficio clinico.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia del bevacizumab sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci in un'ampia popolazione di pazienti con tumori solidi, con lo scopo di valutarne anche l'impatto economico e caratterizzarne l'uso off-label nel contesto della pratica clinica generale.

Lo studio osservazionale è stato condotto presso un ospedale regionale del Sistema Sanitario Nazionale spagnolo su una popolazione di 665,000 abitanti della Spagna del sud. Sono stati inclusi tutti quei pazienti che tra Gennaio 2006 e Febbraio 2012 erano stati sottoposti ad una terapia con bevacizumab, ulteriori criteri di esclusione non sono stati specificati. Tutte le informazioni oggetto d'analisi sono state ottenute tramite i registri ospedalieri e tra queste sono state prese in considerazione: età; sesso; anamnesi; tipo di tumore; siti di metastasi; data e stadio del tumore alla prima diagnosi; data di diagnosi di progressione ed esito della malattia; dose di bevacizumab; protocollo, linea e durata del trattamento; uso concomitante di altri farmaci anti-neoplastici; miglior risposta al trattamento; eventi avversi; numero e tempi di ospedalizzazione dovuti o meno all'uso di bevacizumab. Ogni terapia è stata considerata on-label se somministrata secondo quanto approvato dall'EMA in termini di diagnosi; linea terapeutica; uso concomitante di altri farmaci anti-neoplastici e dosi. I costi derivanti dall'uso di bevacizumab sono stati ottenuti tramite i prezzi di acquisto fatturati dall'ospedale (costo di € 3.06/mg) mentre i costi associati all'ospedalizzazione sono stati forniti dal Sistema Contabile Analitico Ospedaliero. Tra le misure di efficacia sono state incluse la progression of free survival (PFS), l'overall survival (OS) e il tasso di risposta. La media; la deviazione standard; la mediana; la somma dei pazienti; l'intervallo e le percentuali sono stati utilizzati per definire le caratteristiche sia della popolazione che delle diverse neoplasie per cui è stata applicata la terapia con bevacizumab. L'incidenza totale degli eventi avversi è stata definita tramite la somma dei pazienti e l'intervallo di confidenza (IC) del 95%. E' stata inoltre calcolata la correlazione tra il periodo di ospedalizzazione e l'insorgenza di eventi avversi (AE), il tasso di risposta è stato calcolato con un IC del 95% mentre il PFS e l'OS sono stati espressi come sopravvivenza mediana (IC 95%). L'incremento dei costi, per aggiunta di bevacizumab alla terapia standard, è stato calcolato sia per patologia che per totalità di casi presi in esame. Il test del Chi-quadro è stato usato per confrontare le variabili categoriche tra i gruppi mentre il t-student è stato utilizzato per valutare le variabili continue. Il metodo Kaplan-Meier è stato usato per stimare le curve di sopravvivenza, il log-rank test per un confronto tra le curve mentre il modello di rischio proporzionale di Cox per valutare l'entità del rischio con un IC del 95%. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando il software statistico SAS, versione 9.2. Nell'analisi sono stati inclusi 240 trattamenti con bevacizumab somministrati in 226 pazienti (41% maschi; età media 57 anni; di cui il 25% con età superiore o uguale a 65 anni). In otto casi (33%) il trattamento con bevacizumab è stato utilizzato come terapia di prima linea mentre in 160 casi (67%) come seconda o ultima linea terapeutica. La durata media del trattamento con bevacizumab è stata di 5.8 mesi (95% IC 5.1-6.6) senza differenze statisticamente significative riscontrabili per età; linea di trattamento o tipo di tumore. I pazienti arruolati nello studio hanno ricevuto un numero medio di dosi di bevacizumab pari a

13 (intervallo 1 - 80) con una dose media di 631 mg per paziente (intervallo 232 - 1506 mg). Su 240 casi totali, 205 sono stati considerati idonei all'analisi. Per l'intera popolazione in studio, la PFS media è stata di 7.5 mesi (95% IC 6.3 - 8.7) mentre l'OS media è stata di 13.1 mesi (95% IC 11.4 - 14.9). In 150 pazienti non è stata evidenziata alcuna tossicità dovuta al trattamento mentre sono state riscontrate, oltre a quelle già note (ad esempio le emorragie 25%), ulteriori tossicità legate all'uso di bevacizumab tra cui: ipertensione (5%), complicanze da cicatrizzazione di ferite (4%), perforazioni gastro-intestinali (2%) e tromboembolismo arterioso (1%). I pazienti che hanno interrotto la terapia con bevacizumab a causa di eventi avversi sono stati 29 (12.1%).

Il costo totale derivante dal trattamento con bevacizumab è stato di €9.552,405 mentre il costo per il trattamento off-label è stato di €4.858,334 (il 51% del costo totale per tutti i 240 trattamenti). Per il trattamento off-label, i costi incrementali sono stati di €3.586,420 (il 56% del costo totale di bevacizumab). L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia ha prodotto un incremento dei costi del 207% (da €3.115,615 a €9.552,405), con il 43% di trattamenti somministrati off-label.

I risultati di questo studio, in linea con quelli ottenuti negli studi clinici randomizzati, suggeriscono che Bevacizumab nella pratica clinica è in grado di potenziare gli effetti di diversi regimi terapeutici per il trattamento di diverse forme di tumore. Bevacizumab è usato frequentemente off-label. L'uso off label di questo farmaco dovrebbe essere strettamente monitorato, in considerazione dei costi elevati del trattamento e le potenziali tossicità.

Parole chiave: bevacizumab; sicurezza; efficacia; costi

Conflitto di interessi: nessun conflitto di interessi

Riferimenti bibliografici: Marín-Pozo JF et al. Safety, Effectiveness, and Costs of Bevacizumab-Based Therapy in Southern Spain: A Real World Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May; 95(19):e3623.

Efficacia e sicurezza dello spray per mucosa orale di cannabinoidi per la spasticità da sclerosi multipla

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

La spasticità muscolare è un sintomo comune nei pazienti con sclerosi multipla (SM) con un impatto negativo sulla qualità di vita. Gli attuali farmaci antispastici come baclofene, tizanidina, dantrolene, benzodiazepine e clonazepam, hanno dimostrato un limitato beneficio clinico.

L'approvazione di Sativex, uno spray per la mucosa orale di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e cannabidiolo (CBD), in diversi paesi europei, tra cui l'Italia, offre l'opportunità di un nuovo farmaco per il trattamento sia della spasticità generalizzata di grado moderato e severo sia della spasticità nei pazienti con MS resistenti ai farmaci antispastici orali comuni.

Sativex è una specialità medicinale che contiene THC e CBD in un rapporto di circa 1:1 in grado di modulare il sistema endocannabinoide. La componente THC interagisce con i recettori cannabinoidi che giocano un ruolo chiave nella modulazione del tono muscolare, mentre la componente CBD può limitare gli effetti psicoattivi della componente THC. Al momento solo due studi osservazionali hanno valutato il profilo di efficacia e sicurezza di Sativex nell'ambito della popolazione. Il primo studio MOVE 2 (n > 300) eseguito in Germania ha registrato risultati in linea con quelli provenienti dagli studi clinici, con un 42% di pazienti che rispondono alla terapia dopo 4 settimane. Il secondo studio, più recente, di tipo prospettico condotto in Spagna (n > 200) ha fornito dati riferiti a circa 2/3 dei pazienti ancora in prescrizione dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento. In entrambi gli studi osservazionali, i pazienti tendevano ad utilizzare dosi più basse rispetto a quelle utilizzate negli studi clinici (6-7 spray/giorno vs >8 spray/giorno) e l'incidenza di eventi avversi è stata inferiore, in assenza di evidenze di dipendenza, abuso, uso improprio o deterioramento della memoria.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di Sativex nella terapia della spasticità muscolare in un ampio gruppo di pazienti italiani con SM.

Il presente studio osservazionale di tipo prospettico e multicentrico (30 centri italiani specializzati per la SM) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Sativex in 1615 pazienti italiani con SM nel periodo tra l'inizio di gennaio 2014 e la fine di febbraio 2015. I dati pertinenti allo studio sono stati raccolti dal Registro di monitoraggio AIFA di Sativex. La severità della spasticità muscolare associata alla SM è stata determinata mediante una scala di valutazione numerica (NRS) da 0 (nessuna spasticità) a 10 (massima spasticità). Il Registro AIFA definisce alcuni criteri d'inclusione di pazienti con SM per la terapia con Sativex come l'età superiore ai 18 anni, una moderata o grave spasticità (NRS ≥ 4) e la mancata risposta alla terapia continua con altri farmaci antispastici. Il registro definisce anche i criteri di esclusione come la presenza di gravi malattie cardiovascolari, la storia di malattie psichiatriche, l'uso di cannabis e/o altre sostanze psicoattive d'abuso e NRS di spasticità < 4 .

L'efficacia della terapia con Sativex è stata determinata in diversi momenti rispetto all'inizio della terapia (T0): 1 mese (T1), 3 mesi (T2) e 6 mesi (T3). Sono state usate due criteri di efficacia di Sativex rispetto a T0: una risposta iniziale (IR) di miglioramento di NRS di spasticità di $\geq 20\%$ e una risposta clinicamente rilevante (CRR), definita come un miglioramento di NRS di spasticità di $\geq 30\%$. In parallelo, sono stati registrati gli eventi avversi (AE) e gli eventi avversi gravi (SAE) in conformità con i criteri e le norme di farmacovigilanza.

Dall'analisi dei 1615 pazienti presenti nel registro AIFA, 18 sono stati esclusi perché non era disponibile un valore NRS al T0. Di questi pazienti 1432 sono stati valutati al tempo T1 (89,7% rispetto al T0), 889 al tempo T2 (55,6% vs T0) e 593 al tempo T3 (37,1% vs T0). Durante il periodo di osservazione, 631 pazienti hanno interrotto la terapia e 165 pazienti dovevano essere esclusi per motivi diversi.

I risultati registravano una IR e CRR, rispettivamente, per 1010 (70,5%) e 405 (28,3%) pazienti al tempo T1. In generale, è stata determinata una riduzione media di NRS del 22,6% al tempo T1 (numero di pazienti = 1432).

L'analisi multivariata ha mostrato una associazione significativa tra il punteggio di NRS al tempo T0, il tipo di SM, e la probabilità di raggiungere IR al tempo T1. In particolare, i pazienti con SM primaria e secondaria progressiva nonché un punteggio NRS di spasticità > 8 hanno registrato una maggiore probabilità di raggiungere IR al tempo T1 (rispettivamente: $n = 1169$, OR 1.4 95% CI 1,05-1,86, $p = 0.018$; $n = 358$, OR 1.8 95% CI 1,4-2,4; $p < 0.001$).

Durante il periodo di osservazione, 631 pazienti (39,5%) hanno interrotto la terapia con Sativex per motivi diversi come la mancanza di efficacia ($n = 371$, 23,2%), la comparsa di SAE ($n = 260$, 16,3%), la non aderenza ($n = 12$, 0,8%), la perdita di follow-up ($n = 7$, 0,4%), la decisione del paziente di ritirarsi ($n = 5$, 0,3%) o per motivi non disponibili ($n = 32$, 2%).

Le AE che hanno determinato la sospensione della terapia sono stati disturbi di tipo cognitivo e psichiatrico ($n = 55$, il 3,9% dei pazienti). In particolare, 9 AE erano disturbi cognitivi (deficit di attenzione e memoria) e 46 AE disturbi psichiatrici (stato confusionale, attacco di panico, ansia, allucinazioni, sindrome depressiva e pensieri suicidi). Non sono stati rilevati comportamenti di abuso e dipendenza. Queste AE sono state correlate all'impiego di Sativex. In ultimo, sono stati segnalati 5 SAE (0,3% dei pazienti): una crisi ipertensiva, una morte dopo infarto miocardico acuto, una insufficienza renale acuta in un paziente con malattia renale cronica, un caso di carcinoma della laringe e un caso di cancro al seno. Tutti questi SAE sono stati ritenuti non correlati al farmaco in studio.

Nel loro insieme, i risultati di questo studio hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di Sativex in pazienti con SM da moderata a grave e con resistenza ai farmaci antispastici.

Nonostante questo studio osservazionale multicentrico è il più grande finora disponibile ci sono diversi limiti riconducibili sia alla natura osservazionale dello studio sia alla durata del periodo di follow-up (fino a 6 mesi) che potrebbe non essere sufficiente per valutare il profilo di efficacia e sicurezza nel lungo periodo.

Conflitti d'interesse: Gli autori dichiarano collaborazioni con diverse multinazionali che operano nel mercato del farmaco.

Parole chiave: sclerosi multipla, spasticità muscolare, cannabinoidi.

Riferimenti bibliografici: Patti et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 May 9. pii: jnnp-2015-312591.

Ibuprofene per via endovenosa nel trattamento del dolore post-operatorio: uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La maggior parte dei pazienti con dolore acuto post-operatorio non viene trattata con terapia multimodale, nonostante sia ben conosciuta la sua importanza sugli esiti del ricovero. Il razionale di questo approccio terapeutico consiste nel fatto che gli oppioidi, farmaci di prima scelta per questo trattamento, non hanno effetti positivi sul processo fisiopatologico sottostante nel paziente chirurgico, pertanto la loro associazione con farmaci antiinfiammatori non steroidei, FANS, comporta una riduzione della dose totale di oppioidi somministrata e conseguente limitazione degli effetti tossici. Tuttavia, i pochi FANS disponibili per via endovenosa (ev) non sono raccomandati per i loro eventi avversi nè per un uso prolungato. Rispetto al ketorolac, presente in formulazione per uso ev ma poco utilizzato in ambito post-operatorio per l'elevato rischio emorragico gastrointestinale, l'ibuprofene presenta un minor rischio gastrolesivo grazie ad un rapporto di inibizione COX1-COX2 più favorevole. Tuttavia, sebbene frequentemente usato per le sue proprietà antipiretiche, antiinfiammatorie ed analgesiche, la mancanza di una formulazione ad uso inettabile ne limita l'uso in ambito post-operatorio.

Il presente studio clinico di fase III ha analizzato efficacia, tramite valutazione della riduzione della dose totale di morfina nelle prime 24 ore dall'intervento, e sicurezza della formulazione di ibuprofene per uso endovenoso nel trattamento del dolore post-operatorio in chirurgia elettiva addominale o ortopedica.

Lo studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato a due braccia e controllato con placebo, ha reclutato in 9 ospedali spagnoli individui tra i 18 e gli 80 anni di età per i quali era stato programmato un intervento d'elezione in chirurgia ortopedica (sostituzione dell'anca o dell'articolazione del ginocchio, legamenti, intervento alla colonna o alla spalla) o addominale (ernia inguinale, o iatale, colecistectomia) con necessità di ricovero post-operatorio e somministrazione ev di morfina per almeno 24 ore. Sono stati esclusi i pazienti che avevano assunto FANS nelle 12 ore antecedenti la prima dose di farmaco in studio stabilita, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, litio, ACE-inibitori, aspirina o furosemide, pazienti anemici (hb <10 g/dl), con diatesi emorragica ereditaria, con emorragia clinicamente significativa in corso, o emorragia gastrica, con disfunzione piastrinica, con storia di ulcera peptica, pazienti con patologia infiammatoria intestinale, grave insufficienza cardiaca, renale o epatica, pregressa dipendenza da sostanze stupefacenti o in terapia cronica con oppioidi, donne in gravidanza, individui con peso corporeo inferiore ai 40 Kg e quelli con storia di asma, scompenso cardiaco, ricovero ospedaliero per trauma alla testa, chirurgia intracranica, ictus nei 30 giorni precedenti, malformazioni arterovenose intracraniche, aneurisma cerebrale, lesione al sistema nervoso centrale, allergia/ipersensibilità a un FANS qualsiasi. Al momento della firma del consenso informato, i pazienti dovevano dar prova di saper riferire in maniera autonoma ed affidabile la sensazione di dolore.

Il trattamento in studio era interrotto se si verificava almeno una di queste condizioni: il paziente riceveva un altro farmaco per il dolore oppioide (oltre la morfina) o non-oppioide (paracetamolo o metamizolo); il dolore era tollerato con un farmaco per os; scomparsa del dolore; non era possibile l'accesso alla vena; in caso di dimissione ospedaliera; il paziente decideva per una qualsiasi ragione e in qualsiasi momento di sospendere la terapia.

I pazienti ricevevano per randomizzazione ibuprofene ev (800 mg/200 ml in infusione per 15 minuti) o placebo (soluzione salina 200 ml), con una prima dose al momento della sutura e poi ogni 6 ore fino alle 24 ore successive l'intervento addominale, 48 ore quello all'anca, spalla e legamenti e 72 quello alla colonna e al ginocchio. I pazienti ricevevano morfina (tramite PCA, analgesia controllata dal paziente) ad una dose stabilita di 1 mg in bolo al momento dell'uscita dalla sala operatoria fino a 10 mg in 1 ora e 30 mg in 4 ore.

L'endpoint primario di efficacia era la riduzione della richiesta di morfina nelle prime 24 ore dall'intervento. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la riduzione dell'intensità del dolore a riposo e in movimento, tramite punteggio della scala VAS*, la riduzione del consumo di morfina nelle prime 48 ore e 72 ore dall'intervento, il tempo alla prima somministrazione di un altro analgesico, oppiaceo o non, per episodio acuto di dolore (e quindi tempo al fallimento terapeutico), la riduzione del numero di dosi di morfina e del numero di tentativi di richiesta di morfina (tramite PCA), il numero di risvegli notturni per il dolore e il punteggio della scala di sedazione di Ramsay-Hunt.

Per l'endpoint di sicurezza, i due gruppi sono stati confrontati in termini di parametri vitali (al basale, alle ore 1, 3, e 6 e poi ogni 6 ore dall'inizio della prima dose di trattamento e nel corso delle visite di follow-up a 2 e 4 giorni dalla prima dose) e di valori chimico-clinici, ematologici e di coagulazione (tramite prelievi ematici al basale e a 24, 48 e 72 ore dalla prima dose dopo chirurgia addominale, chirurgia all'anca, spalla e legamenti, e chirurgia al ginocchio e colonna, rispettivamente, e alle visite di follow-up). Sono stati anche identificati e prontamente riportati eventuali eventi avversi emersi nel corso delle visite e tramite intervista telefonica.

Le analisi di efficacia sono state effettuate su tutta la popolazione che era stata randomizzata e trattata (*Intention-to-treat*, ITT) e, tra questi individui, solo quelli che avevano ricevuto il trattamento per almeno 24 ore (*Per Protocol*, PP). Il profilo di sicurezza è stato valutato in quei pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di trattamento.

Tra marzo 2012 e giugno 2014, 206 pazienti sono stati arruolati e randomizzati a ibuprofene ev (n= 107) o placebo (n= 99), le caratteristiche al basale dei quali erano perfettamente bilanciate tra i due gruppi. Tuttavia, le analisi sono state limitate ai 135 pazienti sottoposti a chirurgia addominale (72 trattati con ibuprofene e 63 con placebo), a causa del numero esiguo di quelli in chirurgia ortopedica.

Entrambe le analisi, ITT (n=166) e PP (n=145), hanno confermato l'efficacia del trattamento con ibuprofene ev rispetto al placebo nel ridurre significativamente il consumo totale di morfina nelle 24 ore successive, il numero di dosi assunte e il numero di tentativi da parte del paziente di assumere morfina tramite PCA. Il dolore a riposo era controllato meglio con ibuprofene ev che con placebo (ITT: $p < 0,01$ e PP: $p < 0,01$), con una riduzione media del dolore a 24 ore da 3,34 ($\pm 0,35$) a 0,86 ($\pm 0,24$) nel braccio dell'ibuprofene ev e da 4,68 ($\pm 0,40$) a 2,12 ($\pm 0,42$) nel braccio placebo. Risultati favorevoli per ibuprofene ev sono emersi anche dalla valutazione del dolore in movimento che si riduceva significativamente dopo 24 ore da 4,32 ($\pm 0,36$) a 1,90 ($\pm 0,30$), a dispetto di una riduzione minore nel gruppo placebo, da 5,56 ($\pm 0,42$) a 3,38 ($\pm 0,44$). Relativamente al punteggio della scala di sedazione Ramsay-Hunt, non sono emerse differenze significative tra i due bracci, con circa il 90% dei soggetti in entrambi i gruppi calmi, cooperativi e comunicativi. Invece, sono emerse differenze significate circa il tempo al fallimento terapeutico (inteso come tempo di richiesta di un altro analgesico/antiinfiammatorio) che era significativamente più alto nel gruppo placebo rispetto al gruppo con ibuprofene ev (18 vs. 8, rispettivamente, con Hazard Ratio =0,38, 95% CI: 0,16-0,8, $p = 0,01$). Non sono emerse, invece, differenze significative tra i due gruppi sul risveglio notturno per il dolore.

In termini di sicurezza, la frequenza di eventi avversi era simile tra i due gruppi (ibuprofene n=45, 42,1% e placebo n=46, 46,5%), tra cui disturbi gastrointestinali e disordini generali e al sito di somministrazione, quali dolore e bruciore, sono stati i più comuni (rispettivamente, ibuprofene: n= 14, 13% e n= 10, 9%; placebo: n= 8, 8% e n= 10, 10%).

Lo studio ha dimostrato l'efficacia dell'infusione di 800 mg/200 ml di ibuprofene ev in pazienti sottoposti a chirurgia addominale, a fine intervento e ogni 6 ore successive, nel ridurre la richiesta di morfina, il dolore e il rischio di una terapia di salvataggio con altri analgesici, a fronte di un buon profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Parole chiave: ibuprofene ev, dolore post-operatorio, RCT.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato.

Riferimento bibliografico

Gago Martínez A, et al. Intravenous ibuprofen for treatment of post-operative pain: a multicenter, double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. PLOSone 11(5): e0154004. doi:10.1371/journal.pone.0154004

Nota

La scala analogico-visiva del dolore (VAS) era presentata ai pazienti come una linea orizzontale di 10 cm con due punti di inizio e fine, contrassegnati con "assenza di dolore" (corrispondente a zero) e "il peggior dolore possibile" (corrispondente a 10). Il paziente doveva indicare con un punto sulla linea il livello di intensità che provava. I valori sono stati classificati come lieve (da 1 a 4), moderato (da 5 a 6) e forte (da 7 a 10).

Uso off-label di farmaci a bersaglio in oncologia

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Nella pratica clinica viene definito uso "off-label" l'impiego di farmaci in condizioni diverse da quelle descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Nello specifico, l'uso off-label può riguardare l'uso del farmaco per una indicazione non riportata negli stampati del farmaco, in una diversa popolazione, ad un diverso dosaggio o per una diversa durata del trattamento. L'obiettivo della prescrizione off-label di un farmaco è quello di offrire al paziente una terapia alternativa nel caso in cui non vi sia disponibilità di una terapia specifica registrata o in caso di un mancato accesso ad una sperimentazione clinica. Solo in rari casi la terapia off-label può sostituire un trattamento già approvato per motivi di efficacia, come nel caso di oxaliplatino e irinotecano in combinazione con fluorouracile nel trattamento del tumore al pancreas metastatizzato, o per motivi di ridotta tossicità, come per il carboplatino nel trattamento del seminoma allo stadio I. La prescrizione off-label non è approvata da un punto di vista regolatorio, ma evidenze scientifiche suggeriscono un razionale per la sua applicazione. L'uso off-label comporta dei vantaggi per i produttori dei farmaci, in quanto si assiste ad un aumento delle vendite senza sostenere i costi delle sperimentazioni cliniche. La prescrizione off-label può fornire buone risposte in termini di efficacia e sicurezza. Da un punto di vista legale, di responsabilità, di evidenze cliniche e di rimborsabilità del farmaco la prescrizione off-label solleva però numerose questioni. Inoltre, l'uso off-label di un farmaco varia in base al paese dove viene prescritto, al tipo di tumore, alla progressione della malattia, alla disponibilità di trattamenti efficaci già approvati e al tipo di agente antitumorale.

In oncologia, con il termine "farmaco a bersaglio" viene definito un agente terapeutico sviluppato a seguito dell'identificazione di specifici bersagli tumorali. Questi farmaci possono essere anticorpi/proteine di fusione monoclonali che interagiscono con recettori di membrana o ligandi circolanti oppure sono inibitori di proteine/enzimi che interferiscono con diversi pathways del segnale tumorale. Quasi tutti sono indicati in particolari tipi di tumori che esprimono in maniera specifica un determinato bersaglio molecolare. Le terapie a bersaglio sono molto costose rispetto alle classiche chemioterapie e, a seconda del paese dove vengono prescritte, la loro disponibilità clinica può in qualche modo essere limitata da problematiche di natura economica o di copertura sanitaria.

Gli autori di questa revisione hanno valutato l'utilizzo off-label delle terapie a bersaglio nel trattamento di diverse tipologie di neoplasie

Prevalenza ed evidenze cliniche

La prescrizione off-label di farmaci a bersaglio può essere utile in quei pazienti che presentano tipi di tumore che si caratterizzano per uno stesso bersaglio molecolare. Ad esempio, il vemurafenib, un inibitore tirosin chinasi indicato per il trattamento del melanoma metastatico con mutazione attivante di BRAF V600E, è stato utilizzato in modalità off-label in forme refrattarie di leucemie a cellule capellute-positive per mutazione attivante di BRAF

V600E. Molti di questi inibitori non sono così selettivi verso una specifica tirosin chinasi, ma hanno un potere inibitorio verso altre tirosin chinasi non previste dall'indicazione clinica per cui sono stati approvati. Il sorafenib, ad esempio, è utilizzato in modalità off-label come inibitore della tirosin chinasi-3 FMS-like nella leucemia mieloide acuta recidivante. Anche farmaci anti-angiogenici come il bevacizumab, o nuovi immunoterapici inibitori del checkpoint come l'ipilimumab, possono essere considerati potenziali farmaci ad uso off-label in termini di indicazione o di combinazione clinica. Tuttavia, la prevalenza dell'uso off-label dei farmaci a bersaglio non è stata ancora stabilita con precisione in quanto sono studi difficili da effettuare. Questo perché gli agenti sono tanti e la classe è in rapida espansione (più di 30 inibitori enzimatici approvati nel mondo dal 2001 dopo l'imatinib); inoltre i farmaci a bersaglio vengono usati sia in ambito ospedaliero che in ambulatorio. Tra questi, il rituximab è sicuramente l'agente che possiede il più alto utilizzo off-label, soprattutto nel trattamento di malattie autoimmuni refrattarie ai classici corticosteroidi. Uno studio italiano ha descritto invece l'uso off-label del bevacizumab nel periodo 2006-2007; i risultati hanno dimostrato che questo farmaco anti-angiogenico era utilizzato soprattutto nei pazienti con tumore colon-rettale metastatizzato (89%) e la sua prescrizione on-label era solo del 30%. Negli Stati Uniti è stato valutato l'uso off-label di farmaci antitumorali in una popolazione di 2.663 pazienti con tumore al seno distribuite nel decennio 2000-2009. Il 13% delle pazienti era stato trattato con agenti citotossici off-label, mentre l'uso off-label di inibitori tirosin chinasi era di tipo aneddotico (0.4% dei pazienti); la prescrizione off-label di anticorpi monoclonali era più frequente (8% delle pazienti), soprattutto per il bevacizumab. Sempre negli Stati Uniti, per il periodo tra il 2007 e il 2010, uno studio retrospettivo su una popolazione di pazienti con tumore metastatico del colon-retto ha dimostrato che la prescrizione off-label non supportata da National Comprehensive Care Network era pari al 10% per i pazienti in trattamento con bevacizumab e al 16% per quelli in trattamento con panitumumab. Altri studi clinici hanno evidenziato l'uso off-label di farmaci in una popolazione di pazienti oncologici all'ultimo stadio di malattia e per i quali era disponibile una caratterizzazione genetica della malattia. Le informazioni sulla genetica di un tumore possono essere utili per individuare un trattamento altamente specifico in alcuni pazienti, ma al momento solo il 10-40% delle alterazioni sono suscettibili di intervento farmacologico. Inoltre, un intervento farmacologico tardivo potrebbe risultare non efficace nei pazienti in progressione di malattia. In alcuni paesi, come Stati Uniti, i pazienti potrebbero non rientrare in uno schema di trattamento off-label anche per motivi di copertura sanitaria. Pertanto, sulla base di questi dati preliminari, sembra che l'uso off-label di farmaci a bersaglio rientri nello stesso range dell'uso off-label dei classici farmaci antitumorali (6.7%-33%), sia pure con una ampia variabilità tra i singoli farmaci.

Alcuni dati clinici dimostrano che i farmaci a bersaglio somministrati in modalità off-label non aumentano il tempo di sopravvivenza libera da progressione rispetto ad altri chemioterapici. Altri risultati clinici invece dimostrano che la mediana della sopravvivenza libera da progressione in seguito a somministrazione di inibitori tirosin chinasi off-label (soprattutto sorafenib, sunitinib, sirolimus e imatinib) era di 4.1 mesi, un risultato molto simile a quello ottenuto in studi clinici controllati. Nel 2010 sono stati riportati dati che dimostrano come l'uso off-label di sunitinib e sorafenib in 15 pazienti con tumore tiroideo follicolare/papillifero refrattario allo iodio radioattivo, aumentava il tempo di sopravvivenza libera da progressione della malattia fino a 19 mesi.

Clinicamente, l'uso off-label di farmaci a bersaglio può presentare limiti come la mancanza di attività farmacologica e/o la comparsa di gravi eventi avversi. È il caso di ipilimumab e vemurafenib, entrambi usati come monoterapia in pazienti con melanoma metastatico, ma la cui combinazione si è rivelata più tossica rispetto alla monoterapia, tanto che lo studio clinico che valutava l'associazione dei due farmaci è stato sospeso per comparsa di epatotossicità inaccettabile. Anche per gli immunoterapici la situazione sembra essere complessa. Ad esempio la combinazione di ipilimumab e nivolumab aumenta la mediana di sopravvivenza libera da progressione rispetto a ciascuno dei due farmaci preso singolarmente (11.5 mesi vs 6.9 mesi per nivolumab e 2.9 mesi per ipilimumab), ma la tossicità aumenta significativamente.

I dubbi maggiori da un punto di vista sanitario riguardano la sostenibilità dei farmaci antitumorali quando sono somministrati on-label e a maggior ragione se sono prescritti off-label. Il pagamento delle prescrizioni off-label è poco sostenibile e varia da nazione a nazione. Per alcuni pazienti questo rappresenta la probabile perdita di opzione terapeutica. La scadenza

del brevetto per gli anticorpi monoclonali e gli inibitori enzimatici, insieme all'imminente avvento dei biosimilari, che hanno costi minori, potrebbero ampliare l'impiego off-label dei farmaci a bersaglio.

In conclusione, la prevalenza dell'uso off-label in campo oncologico dei farmaci a bersaglio deve essere meglio quantificata. Le evidenze cliniche sono ancora limitate e i costi inerenti al farmaco e alla genotipizzazione del tumore sono elevati. A volte, come già accaduto con i vecchi farmaci antitumorali, l'uso off-label di un farmaco a bersaglio precede la sua registrazione per una data indicazione (come nel caso di sorafenib per il tumore differenziato della tiroide). Inoltre, alcuni di questi farmaci, come già visto per bevacizumab e rituximab, presentano una potenziale indicazione per un uso off-label al di fuori dell'ambito oncologico: per il bevacizumab in oftalmologia, soprattutto per motivi economici, e per il rituximab nelle malattie autoimmuni refrattarie.

Parole chiave: terapie a bersaglio, anticorpi monoclonali, uso antineoplastico off-label, rimborso, inibitori enzimatici

Riferimento bibliografico: Dominique Levegne. Off-label use of targeted therapies in oncology. World Journal of Clinical Oncology. 2016 April 10; 7:253-257.

Conflitti di interesse: nessuno

Disponibilità a pagare per la terapia insulinica e outcome clinici dei pazienti con diabete di tipo 2

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il peso economico e clinico del diabete è notevole, sia per i sistemi sanitari che per i pazienti e i loro familiari. Nel 2013, in tutto il Mondo, erano 382 milioni i soggetti affetti da diabete, per il 90% di tipo 2, e i costi per la gestione della patologia e delle sue complicanze sono stati di 548 miliardi di US\$, equivalenti all'11% della spesa sanitaria mondiale totale.

Meno del 50% dei pazienti con diabete di tipo 2 raggiunge i target glicemici raccomandati, il che ha un impatto a lungo termine sugli outcome clinici e i costi associati, e a breve termine sui sintomi e la qualità di vita dei soggetti. È quindi importante capire quali sono le preferenze dei pazienti nei confronti di certi attributi del trattamento, perché influenzando la compliance incidono sull'efficacia ipoglicemizzante e sul carico di malattia.

Un metodo per valutare le suddette preferenze è quello di misurare la disponibilità a pagare, definita come la quantità di denaro che un individuo è disposto a spendere, in questo caso per ottenere/evitare uno specifico attributo del trattamento.

L'obiettivo dello studio era determinare, in pazienti affetti da diabete tipo 2, le preferenze inerenti differenti attributi associati con la terapia insulinica iniettiva, utilizzando la disponibilità a pagare come metodo di misurazione.

Lo studio trasversale ha arruolato pazienti adulti con diagnosi di diabete tipo 2 da >6 mesi, in terapia insulinica iniettiva da >3 mesi. I pazienti sono stati selezionati tra quelli di un panel costituito da soggetti precedentemente reclutati al telefono o tramite inserzioni pubblicate in internet, in 12 Paesi tra Nord-America (Stati Uniti e Canada), Sud America (Cile, Colombia, Brasile, Argentina, Messico), ed Europa (Regno Unito, Francia, Italia, Germania, Olanda). I dati sono stati raccolti tra agosto 2014 e febbraio 2015 mediante questionari online, che comprendevano sei sezioni: caratteristiche demografiche; atteggiamento dei pazienti nei confronti della malattia; emoglobina glicata (HbA1c) attuale e target; eventi ipoglicemici (definiti "maggiori" se richiedevano assistenza da parte di un altro soggetto per essere superati, o "minori" se gestibili autonomamente); trattamento corrente, precedente, e loro percezione; disponibilità a pagare. Per identificare e validare le caratteristiche del trattamento attorno alle quali costruire l'ultima sezione, erano stati creati sei gruppi di discussione costituiti da pazienti con diabete di tipo 2. Gli attributi correlati al trattamento con insulina e i relativi

livelli erano i seguenti: HbA1c (riduzione di 1% o nessuna variazione); numero di eventi ipoglicemici minori/anno (52, 12, 4, 0); numero di eventi ipoglicemici maggiori/anno (1, 0); preparazione dell'insulina (rotazione e capovolgimento della penna o della fiala: sì, no); numero di iniezioni/die (1, 2, 4); variazioni del peso corporeo (+1Kg, nessuna variazione, -3Kg, -5Kg); spesa mensile non rimborsabile sostenuta dal soggetto (27.75 US\$, 61.05 US\$, 127.65 US\$, 277.50 US\$). Da tutte le possibili combinazioni dei livelli degli attributi, mediante un software dedicato, sono stati ricavati una serie di set di scelta, ognuno dei quali presentava gli attributi e i rispettivi livelli per due diversi ipotetici trattamenti antidiabetici. Ai partecipanti era chiesto di selezionare il trattamento preferito in ogni scenario, fornendo un ipotetico *trade-off*, che costituiva la base per l'analisi. Per massimizzare le informazioni ottenute, i soggetti sono stati randomizzati a uno di quattro blocchi, ognuno dei quali contenente nove set di scelta.

Complessivamente, hanno completato lo studio 3758 pazienti, distribuiti tra Nord America (n=646), Sud America (n=1537), ed Europa (n=1575). L'età media dei partecipanti variava tra 48.1 e 54.5 anni, e la maggior parte era di sesso maschile in tutte e tre le regioni (57.7, 54.1 e 61.9%, rispettivamente). La durata media del diabete era 12.4, 9.8 e 11.0 anni, la durata media della terapia insulinica 6.4, 4.8 e 6.3 anni, il BMI medio 33.5, 29.1 e 30.3 Kg/m². Il regime insulinico più frequentemente utilizzato era quello con la sola insulina basale (42.4, 62.7 e 38.4%), seguito dal basale-prandiale (34.7, 17.8 e 33.1%). In Nord America, il 70.9% dei soggetti pagava almeno una parte dei costi del trattamento, in Sud America il 50.3% e in Europa il 27.8%. Circa 2/3 dei pazienti in ogni regione erano consapevoli dei loro livelli correnti di HbA1c, una percentuale lievemente inferiore conosceva i livelli target. I valori medi di HbA1c nelle tre aree geografiche erano rispettivamente 63 mmol/mol (7.9%), 75 mmol/mol (9.0%), e 64 mmol/mol (8.0%). La maggior parte dei soggetti (78%) aveva sperimentato un evento ipoglicemico minore (numero medio di eventi/anno, 25.0), e il 24.7% un evento ipoglicemico maggiore (negli ultimi 12 mesi il 10.4% aveva avuto 1-2 eventi). Parte dei pazienti era tornata alla sola insulina basale dopo un periodo di regime intensivo. In Nord America nella maggior parte dei casi lo *switch* era avvenuto dal regime basale-prandiale (52.6%, n=41/78), seguito da quello con insulina premiscelata (38.5%, n=30/78), e insulina basale + antagonista recettoriale del GLP-1 (9.0%, n=7/78). In Sud America le percentuali erano rispettivamente 57.8% (n=115/199), 32.7% (n=65/199), and 9.5% (n=19/199), e in Europa 48.8% (n=79/162), 37.7% (n=61/162), e 13.6% (n=22/162). Le ragioni più frequenti per lo *switching* erano la difficoltà nel gestire iniezioni multiple, il rischio di incremento ponderale e quello di eventi ipoglicemici.

Tutti gli attributi del trattamento erano predittori significativi della scelta (p<0.05), e gli *outcome* di efficacia e sicurezza avevano un valore monetario elevato. La disponibilità a pagare mensile in Nord America, Sud America ed Europa era rispettivamente: 116 US\$ (95% IC, 79-158), 74 US\$ (95% IC, 54-97), e 92 US\$ (95% IC, 69-117), per una riduzione di HbA1c dell'1%; 99 US\$ (95% IC, 67-136), 80 US\$ (95% IC, 62-102), e 104 US\$ (95% IC, 84-128), per una riduzione di 1 evento ipoglicemico maggiore/anno; 34 US\$ (95% IC, 25-43), 21 US\$ (95% IC, 16-26), e 22 US\$ (95% IC, 17-28), per una riduzione di 1 evento ipoglicemico minore/mese; 21 US\$ (95% IC, 14-29), 12 US\$ (95% IC, 8-16), e 20 US\$ (95% IC, 15-25), per un calo ponderale di 1Kg; 43 US\$ (95% IC, 27-59), 25 US\$ (95% IC, 17-33), e 40 US\$ (95% IC, 31-50), per un calo ponderale di 2 Kg; e 64 US\$ (95% IC, 41-88), 37 US\$ (95% IC, 25-49) e 60 US\$ (95% IC 46-75), per un calo ponderale di 3 kg. Inoltre, per evitare la preparazione pre-iniezione dell'insulina, i pazienti erano disposti a pagare 47 US\$ (95% IC, 12-83), 18 US\$ (95% IC, da -0.27 a 37), e 37 US\$ (95% IC, 15-59), e per un'iniezione in meno/die, 25 US\$ (95% IC, 12-38), 25 US\$ (95% IC, 18-33), e 24 US\$ (95% IC, 16-22), rispettivamente nelle tre aree geografiche.

In conclusione, gli outcome a cui veniva attribuito un valore più elevato dai pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con insulina iniettiva erano: la riduzione dell'HbA1c, la frequenza di eventi ipoglicemici maggiori, e il calo ponderale. Anche la preparazione dell'insulina e il numero di iniezioni erano considerati importanti. La comprensione delle preferenze di questi soggetti può aiutare a sviluppare approcci di trattamento ottimali, aumentando l'aderenza alla terapia e determinando così un miglioramento degli outcome clinici.

Parole chiave: diabete tipo 2, terapia insulinica iniettiva, disponibilità a pagare.

Conflitti di interesse: uno degli autori ha collaborato con numerose aziende farmaceutiche. Lo studio era sponsorizzato da Novo Nordisk.

Riferimento Bibliografico

Feher MD, Brazier J, Schaper N, et al. Patients' with type 2 diabetes willingness to pay for insulin therapy and clinical outcomes. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4:e000192. doi:10.1136/bmjdr-2016-000192

Correlazione tra qualità della dieta, cambiamenti nelle concentrazioni lipidiche plasmatiche e rischio genetico per lo sviluppo di dislipidemie nel corso di 16 anni di follow-up

A cura della Dott.ssa Lara Testai Università di Pisa, GdL di Farmacognosia e Fitoterapia

In accordo a quanto riportato dai risultati dello studio di coorte Malmo Diet and Cancer (MDC), una dieta di elevata qualità si associa a riduzione del rischio di patologie cardiovascolari (CV). Sebbene sia noto che le dislipidemie rappresentino il principale fattore di rischio per l'insorgenza di patologie CV, ad oggi pochi studi hanno valutato l'associazione tra le abitudini alimentari e lo sviluppo di sindrome metabolica o modifiche nelle concentrazioni plasmatiche di lipidi e lipoproteine.

Al fine di chiarire l'associazione esistente tra assunzione di cibo di elevata qualità e protezione CV, gli autori di questo studio hanno analizzato la variazione delle concentrazioni plasmatiche lipidiche in pazienti arruolati nello studio MDC e seguiti per 16 anni. Inoltre, poiché vi sono varianti genetiche che modificano la risposta alla dieta, sono state analizzate 80 varianti genetiche associate a lipidi e lipoproteine in relazione ai fattori di rischio CV.

Lo studio MDC, di coorte prospettico, ha effettuato uno screening di tutti i pazienti di sesso maschile nati tra il 1923 e il 1945 e delle pazienti di sesso femminile nate tra il 1923 e il 1950. I pazienti sono stati invitati a partecipare allo studio attraverso avvisi pubblici o lettere personali; in seguito ad un'attenta selezione sulla base delle abitudini alimentari e del profilo metabolico e dopo aver escluso coloro che erano risultati diabetici o affetti da altre patologie CV, degli oltre 30.000 pazienti che hanno inizialmente risposto, lo studio di coorte è stato eseguito su un totale di 3.152 persone (61% di sesso femminile e con età compresa tra i 46 e i 68 anni).

È stata considerata una dieta di alta qualità quella composta da sei nutrienti nelle quantità specificate dalle Linee Guida (LG) svedesi: acidi grassi poli-insaturi (PUFA) in quantità comprese tra il 5-10% del contributo energetico non derivante da alcool (E), zuccheri < 10% di E, fibre > 2,4 MJ, frutta e vegetali > 400g/giorno e pesce > 300g/settimana. Inoltre era stabilito un cut-off del 14%E per gli acidi grassi saturi. Ai pazienti è stato dato un punto per ciascun componente della dieta che soddisfaceva le quantità specificate dalle LG svedesi. In base al punteggio ottenuto, la popolazione arruolata è stata divisa in tre categorie: low (0-1), medium (2-4), high (5-6).

In accordo ai risultati di tale studio, la fascia di popolazione con un'alta aderenza alle raccomandazioni dietetiche (high) mostrava valori di colesterolo-high density lipoprotein (C-HDL) più alti rispetto al basale e un più basso rischio di presentare elevati livelli plasmatici di colesterolo-low density lipoprotein (C-LDL) e trigliceridi durante il follow-up ($p=0,02$ e $p=0,03$). Analogamente la fascia di popolazione con la più bassa assunzione di zuccheri mostrava i più bassi valori di trigliceridi e i più alti di HDL-C. Anche le fibre sono risultate componenti alimentari essenziali in grado di influenzare significativamente le concentrazioni di lipidi plasmatici; a tal proposito, i pazienti che assumevano fibre con la dieta mostravano una più evidente riduzione dei livelli di trigliceridi plasmatici.

Per quanto concerne, infine, l'analisi genetica, condotta al fine di valutare l'associazione di specifiche varianti con l'insorgenza di dislipidemie, i risultati ottenuti hanno mostrato una correlazione tra il punteggio relativo alla qualità del cibo assunto e il rischio genetico sul cambiamento delle concentrazioni di C-HDL nel corso dei 16 anni di follow-up. Gli autori hanno,

dunque, concluso che le abitudini alimentari possono modificare significativamente il rischio genetico per le dislipidemie.

I risultati di questo studio hanno mostrato che l'aderenza ad una dieta salutare può significativamente ridurre la probabilità di sviluppare dislipidemie, anche in funzione di uno specifico rischio genetico.

I risultati di questo studio si basano sulle informazioni relative alle abitudini alimentari raccolte al momento dell'arruolamento dei pazienti; non si dispone delle eventuali modifiche apportate alla dieta nel corso del periodo di follow-up. Inoltre, sebbene la popolazione sia stata valutata tenendo in considerazione potenziali variabili di confondimento (circonferenza della vita e fumo di sigaretta), vi possono essere stati dei fattori di confondimento non considerati che hanno potuto incidere sulle modifiche delle concentrazioni lipidiche plasmatiche. Inoltre, per quanto concerne l'analisi genetica, non sono emerse importanti evidenze a supporto della correlazione tra rischio genetico per dislipidemia e modifiche dei livelli plasmatici di lipidi.

Parole chiave: lipici plasmatici, dieta, dislipidemie, nutrienti.

Conflitto di interesse: lo studio ha ricevuto fondi dal Swedish Research Council, Swedish Society for Medical Research, Albert Pahlsson Foundation, Crafoord Foundation, Swedish Heart and Lung Foundation e ALF Governments.

Riferimento bibliografico: Sonestedt E, Hellstrand S, Drake I, Schulz C, Ericson U, Hlebowicz J, Persson M, Gullberg B, Hedblad B, Engstrom G, Melander M., Diet quality and change in blood lipids during 16 years of follow-up and their interaction with genetic risk for dyslipidemia. *Nutrients* 2016, 274:1-14.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

AnaConDa™ e Mirus™ per la sedazione in terapia intensiva: 24 ore di sedazione con desflurano versus isoflurano in un paziente

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La sedazione per via inalatoria nelle unità di terapia intensiva (UTI) è diventata una pratica comune con l'introduzione nel mercato del sistema AnaConDa™ (Sedana Medical, Uppsala, Svezia). Questo dispositivo, invece di usare un sistema a circolo, provoca la ricircolazione dell'anestetico volatile mediante uno specifico riflettore composto di un filtro a carbone attivo per ridurre la perdita del farmaco. Una pompa a siringa rilascia l'anestetico isoflurano o sevoflurano in forma liquida in un tubo cavo poroso, denominato nebulizzatore. I comuni ventilatori che erogano il flusso di gas anestetico attraverso un circuito cilindrico non possono essere impiegati in UTI dal momento che non sono autorizzati a funzionare in maniera autonoma e sostengono debolmente la respirazione spontanea. Le linee guida tedesche sulla sedazione raccomandano la sedazione per via inalatoria in pazienti ventilati per via naso-orotracheale o per via tracheostomica come alternativa alla sedazione intravenosa. Un dispositivo con riflettore come l'AnaConDa™ per la sedazione con desflurano risulta più conveniente per i migliori parametri farmacocinetici e di stabilità rispetto all'impiego con sevoflurano. Tuttavia il desflurano non può essere usato nella pompa a siringa del dispositivo a causa del suo punto di ebollizione, per cui necessita di speciali sistemi di vaporizzazione e somministrazione. Il Mirus™ (Pall Medical, Dreieich, Germania) è il primo nuovo dispositivo che impiega desflurano con riflettore invece di un circuito cilindrico, autorizzato CE per l'uso in UTI.

Scopo del presente studio è stato valutare il funzionamento di Mirus™ in un paziente critico e paragonare l'eliminazione del desflurano somministrato con Mirus™ rispetto all'eliminazione di isoflurano somministrato con AnaConDa™ nello stesso paziente.

Una donna di 70 anni (altezza=1.62 m e peso=105 kg) con ileo paralitico dopo rimozione chirurgica di una massa a livello addominale è stata ricoverata per grave inspirazione di succhi gastrici ed intubata presso il Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Saarland University Medical Center (Homburg/Saar, Germania). L'esame istopatologico aveva rilevato la presenza di un linfoma follicolare non Hodgkin di grado 1-2. La paziente, avendo sviluppato sindrome da distress respiratorio acuto, è stata trattata con terapia cinetica laterale rotatoria continua (Rotorest bed, KCI, San Antonio, Texas, USA) e mantenuta profondamente sedata con midazolam/sufentanil, con respirazione spontanea pari a 9,0-12,0 l/min. In seguito ad approvazione del Comitato Etico e del paziente stesso, la sedazione è stata modificata al quarto giorno da midazolam/sufentanil a desflurano 3,3-3,8 vol%, somministrato con il dispositivo Mirus™ per 24 ore. Nel frattempo, il sufentanil è stato ridotto a 0,95-0,38 µg/kg-1h-1 e, successivamente, è stato somministrato l'isoflurano col dispositivo AnaConDa™. Durante l'impiego per 24 ore di Mirus sono stati consumati 1261 ml di desflurano mentre con il successivo uso di AnaConDa™ per 24 ore sono stati somministrati 96 ml di isoflurano. Il periodo di wash-out per il desflurano è risultato marcatamente inferiore rispetto a quello ottenuto con l'isoflurano. Con il dispositivo Mirus™, il primo segno di risposta del paziente è stato osservato dopo 5,08 minuti dallo stop di erogazione di desflurano ad una concentrazione end-tidal (di fine espirazione) pari 0,7 vol% rispetto ai 17 minuti di interruzione di 0,4 vol% con il sistema AnaConDa™. L'ossigenazione è migliorata in seguito grazie a terapia cinetica laterale rotatoria continua (dal quarto fino al dodicesimo giorno dal ricovero in ITU). Fino al giorno dodicesimo la paziente è stata sedata con isoflurano col sistema AnaConDa™ e poi con sufentanil e midazolam, associati a ventilazione meccanica intermittente fino al ventinovesimo giorno. La paziente è stata poi trasferita in corsia il giorno 68 e ad un centro di riabilitazione il giorno 87.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che il dispositivo Mirus™ è un innovativo sistema per la somministrazione di desflurano con i comuni ventilatori impiegati nelle UTI. La respirazione spontanea è possibile in un paziente completamente sedato con desflurano ed il successivo risveglio con desflurano avviene in tempi marcatamente ridotti rispetto a quelli evidenziati con isoflurano. Il consumo di desflurano con il sistema Mirus™ è, però, più di dieci volte maggiore rispetto al consumo di isoflurano col sistema AnaConDa™. La sedazione con desflurano con l'impiego di Mirus™ dovrebbe essere valutata in sperimentazioni cliniche randomizzate, focalizzate all'analisi di parametri quali l'efficacia farmacologica, il controllo della sedazione e l'esito clinico.

Parole chiave: terapia intensiva, anestetici generali alogenati, sedazione per via inalatoria

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Bomberg H et al. AnaConDa™ and Mirus™ for intensive care sedation, 24 h desflurane versus isoflurane in one patient. Springerplus. 2016 Apr 6;5:420. doi: 10.1186/s40064-016-2065-0. eCollection 2016.

La gestione dei dispositivi medici per garantirne un uso sicuro: strategie politiche, di acquisto e di formazione del personale

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

Dispositivi medici con scarsa usabilità sono una comune causa di errori associati a dispositivi. L'Emergency Care Research Institute (ECRI) attribuisce il 70 % degli incidenti conseguenti ai dispositivi medici ad errori da parte dell'utilizzatore o nella tecnica usata. Lo sviluppo di una formazione efficace e la valutazione della competenza del personale non sono facili da realizzare; richiedono infatti un approccio scientifico sistematico che includa una analisi del rischio associato all'errore umano e lo sviluppo di materiale formativo da parte dei progettisti.

Questo commentary ad opera di autori americani affiliati al Johns Hopkins Hospital ed alla Johns Hopkins University (Baltimora, USA) ha lo scopo di descrivere perché l'attuale sistema di formazione limita la gestione dei dispositivi medici e si pone l'obiettivo di fornire raccomandazioni utili a risolvere queste problematiche.

Gli autori sottolineano che gli ospedali hanno multipli venditori-fornitori e sviluppano internamente i servizi per brevi sessioni di formazione basati sul paradigma "see one, do one, teach one". Tipicamente, dopo la vendita, è il rappresentante che conduce la formazione, senza *standard* che garantiscano le capacità dell'istruttore, il contenuto del corso e la valutazione della competenza raggiunta. Contenuti e criteri di competenza derivano in genere dalle istruzioni per l'uso fornite dal fabbricante, ma queste sono spesso complesse o poco dettagliate e prodotte ai fini di compensare la scarsa usabilità del dispositivo, risultando quindi fonti inadeguate per lo sviluppo di materiale formativo. A questo gli autori aggiungono il problema legato all'aggiornamento dei dispositivi e la revisione dei *software* che imporrebbe nuovi corsi di formazione per mantenere le competenze raggiunte.

Data questa situazione gli autori indicano le seguenti raccomandazioni. Riguardo l'acquisto viene suggerito che le organizzazioni sanitarie e le organizzazioni di gruppi di acquisto che si aggregano per avere maggiore potere d'acquisto e la possibilità di negoziare prezzi e servizi includano nei contratti con i venditori i corsi formativi necessari. I contratti dovrebbero definire gli indicatori chiave per la *performance* delle sessioni di formazione e per la valutazione delle competenze raggiunte e dovrebbero richiedere che i venditori forniscano istruttori qualificati piuttosto che personale commerciale.

Per quanto riguarda la formazione, il sistema sanitario dovrebbe fornire un allineamento nazionale ed esercitare la propria influenza a livello clinico, e formativo al fine di sviluppare dei corsi di formazione efficaci ed efficienti.

A livello politico l'FDA dovrebbe richiedere che i venditori forniscano delle istruzioni per l'uso ben documentate ed utilizzabili. Inoltre, la *Joint Commission* dovrebbe intraprendere azioni opportune per lo sviluppo di un metodo per una migliore valutazione delle raggiunte competenze.

In conclusione, gli autori affermano che i dispositivi medici hanno un enorme potenziale di migliorare l'outcome dei pazienti e ridurre i costi. L'incremento in termini di innovazione è estremamente incoraggiante, ma la scarsa usabilità dei dispositivi medici e i problemi associati alla formazione ed alla valutazione della competenza del personale rappresentano ancora uno scoglio da superare. È quindi tempo per le strutture ospedaliere, l'FDA, i fornitori, i gruppi di acquisto ed i venditori di trovare una soluzione a queste problematiche.

Parole chiave: dispositivi medici, usabilità, formazione del personale

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Doyle P.A. et al., Mastering Medical Devices for Safe Use: Policy, Purchasing, and Training. Am J Med Qual. 2016 Apr 27. pii: 1062860616645857. [Epub ahead of print].

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.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, gdL SIF di Farmacognosia) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e 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.
