



Newsletter numero 236 del 01.07.2018

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

- Valproato di sodio in gravidanza: quali sono i rischi? Si dovrebbe utilizzare un approccio decisionale condiviso?
- Trattamento antipsicotico per la psicosi schizofrenica ad insorgenza tardiva (Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis, ATLAS): uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco
- Gli effetti di medicazioni stimolanti e non stimolanti a lunga azione nei bambini e negli adolescenti con la malattia del deficit di attenzione/iperattività: una meta-analisi di studi randomizzati controllati
- Metformina nel trattamento diabete di tipo 2 in gravidanza: update su sicurezza ed efficacia
- Efficacia e sicurezza di insulina glargina 300 UmL vs 100 UmL in pazienti anziani con diabete di tipo II - lo studio clinico SENIOR
- Ticagrelor per la prevenzione di eventi ischemici in pazienti con arteriopatia periferica e precedenti di infarto del miocardio
- Sicurezza ed efficacia di panitumumab più chemioterapia neoadiuvante in pazienti con tumore primario infiammatorio della mammella, negativo per HER2
- Efficacia e tollerabilità di trastuzumab in adiuvante per 9 settimane vs trastuzumab fino ad 1 anno in associazione a chemioterapia in pazienti con tumore alla mammella HER 2-positivo. Studio clinico randomizzato SOLD
- Efficacia e sicurezza della medicina tradizionale cinese nel trattamento dell'ipertensione

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Trattamento delle lesioni da cheratosi attinica di II e III grado, con un dispositivo medico che combina una protezione solare e piroxicam 0.8% e un gel contenente acido retinoico e acido glicolico: un studio pilota
- Validazione del GPSkin Barrier® per valutare la funzione di permeabilità della barriera epidermica e l'idratazione dello strato corneo negli esseri umani
- Ulcere da pressione associate all'uso di dispositivo medico impiantabile per il trattamento del dolore cronico: un segno precoce di indicazione all'espianto per sospetta infezione

Valproato di sodio in gravidanza: quali sono i rischi? Si dovrebbe utilizzare un approccio decisionale condiviso?*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

In luglio 2017, quasi 60 anni dopo la tragedia della talidomide, l'Agencia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Medicinali e Prodotti Sanitari (ANSM) ha imposto, a livello nazionale, il divieto d'utilizzo di valproato di sodio nelle donne in gravidanza a causa della sua presunta teratogenicità. Già nel 2016, le linee guida pubblicate dall'UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists raccomandavano di evitare questo farmaco nelle donne gravide (riflettendo le raccomandazioni pubblicate precedentemente nel 2014 con le linee guida NICE). Nel febbraio 2018, il Comitato di valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato di non utilizzare il valproato nelle donne in gravidanza, con la sola eccezione di donne affette da epilessia resistente e non rispondente ad altri farmaci antiepilettici. Inoltre, ha raccomandato di non prescrivere tale farmaco nelle donne in età fertile che non sono iscritte ad un programma di prevenzione della gravidanza. Infine, in aprile 2018, queste raccomandazioni sono state approvate dallo UK Medicines and Healthcare Devices Regulatory. Il valproato di sodio è un farmaco autorizzato per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare ed è utilizzato off-label per il trattamento profilattico dell'emigrania. Mentre l'uso per il trattamento dell'epilessia si sta riducendo nel Regno Unito, il suo utilizzo come stabilizzante dell'umore è in crescita soprattutto nelle donne in età fertile. Dati del registro EURAP, un registro internazionale di farmaci antiepilettici utilizzati in gravidanza, hanno evidenziato che il 20% delle donne gravide con epilessia era in trattamento con valproato nel periodo 1999 - 2004. Uno studio più recente, condotto nel Regno Unito, ha dimostrato che il valproato rappresenta il 25% delle prescrizioni di farmaci antiepilettici in gravidanza.

Al fine di valutare i benefici e i rischi della terapia con valproato di sodio e le alternative attualmente disponibili nelle donne in gravidanza è stata condotta una revisione della letteratura scientifica.

Gli stabilizzanti dell'umore sono il cardine della gestione farmacologica dei pazienti con disturbo bipolare. La caratteristica principale è che questi farmaci migliorano sia i sintomi maniacali, che quelli depressivi. Il valproato di sodio è uno stabilizzante dell'umore comunemente prescritto per il trattamento della mania e della profilassi del disturbo bipolare. Un'alta percentuale di donne affette da disturbo bipolare è costretta gestire la propria malattia durante la gravidanza. Ciò solleva una problematica clinica poiché, da un lato, si considera la gestione della salute mentale della madre e, dall'altro, la riduzione al minimo del rischio teratogeno per il feto. Il disturbo bipolare, di per sé, non aumenta il rischio di malformazioni o morte del feto, ma diversi stabilizzanti dell'umore sono stati associati a teratogenicità. Infatti, tutti i farmaci psicotropi attraversano la placenta e possono aumentare il rischio di malformazione, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza durante l'organogenesi o possono indurre altre tipologie di complicanze. Viguera et al. hanno classificato gli effetti dell'uso di farmaci psicotropi in gravidanza in: complicanze ostetriche (come il basso peso corporeo alla nascita); complicanze perinatali (che si verificano poco dopo la nascita) e disturbi neurologici e comportamentali a lungo termine (come l'autismo). Nell'epilessia come nel disturbo bipolare, il valproato non è il solo farmaco disponibile per il trattamento delle donne in età fertile. Schmidt e Schachter hanno recentemente esaminato il trattamento farmacologico per l'epilessia e hanno evidenziato che tale patologia non è una singola condizione, ma un termine generico che comprende diversi stati patologici sottostanti e diverse manifestazioni cliniche. Diverse tipologie di epilessia rispondono a farmaci diversi e nel 20-30% dei casi refrattari sono necessarie associazioni farmacologiche. Identificare il farmaco adatto in un paziente con epilessia comporta un'attenta valutazione del profilo beneficio/rischio del farmaco e dello stile di vita del paziente. Nonostante il valproato non rientri più tra i farmaci maggiormente prescritti per il trattamento delle epilessie, rimane comunque uno dei farmaci più efficaci. È utilizzato, infatti, nelle emergenze di crisi epilettiche focali e generalizzate, o quando i nuovi farmaci anticonvulsivanti sono inefficaci o, infine, come trattamento di prima linea delle crisi parziali complesse. Schmidt e Schachter hanno anche sottolineato, nel loro lavoro, che mentre due donne su tre con epilessia non manifestano crisi epilettiche durante tutta la gravidanza, in

alcuni casi potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antiepilettici con il progredire della gravidanza, soprattutto quando si verificano convulsioni nel primo trimestre. Le donne che assumono lamotrigina, levetiracetam, topiramato e oxcarbazepina potrebbero aver bisogno, ad esempio, di un aumento della dose per compensare l'aumentata clearance di tali farmaci che si verifica tipicamente durante la gravidanza. Due sono i possibili scenari da affrontare in una donna che assume valproato: 1) sta pianificando una gravidanza mentre assume valproato; 2) è già in stato di gravidanza mentre assume valproato. Entrambi questi scenari sono attualmente abbastanza comuni e possono riguardare l'uso del valproato sia nelle epilessie, che nel disturbo bipolare. Oltre a considerare che il disturbo bipolare e l'epilessia sono due patologie comuni nelle donne in età fertile, bisogna anche considerare che i pazienti affetti da disturbo bipolare sono a maggior rischio di gravidanza non intenzionale per varie ragioni, inclusa la disinibizione sessuale associata alla mania. All'interno di questi due scenari, diversi fattori potrebbero influenzare il risultato clinico sia per la madre, che per il bambino, tra questi vi è la gravità della condizione (compresa la frequenza e la durata delle recidive), i farmaci concomitanti (compresa la necessità di una terapia combinata per controllare il disturbo bipolare o l'epilessia), l'uso di sostanze di abuso, le co-morbilità, la sociocultura, il livello di supporto sociale e, nel secondo scenario, la fase in cui è stata confermata la gravidanza. Decidere se continuare o meno la terapia con valproato in questi situazioni richiede una valutazione complessiva del rischio. Molti studi, nel corso degli anni, hanno valutato le conseguenze di continuare o sospendere il trattamento con valproato. Studi di coorte prospettici e controllati hanno valutato gli effetti del valproato in gravidanza ed hanno evidenziato che le donne in trattamento con valproato durante il primo trimestre di gravidanza hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare malformazioni congenite. Gli effetti teratogeni del valproato sono molto caratteristici, tanto da essere stati descritti in letteratura con il termine di "sindrome fetale del valproato". Meccanismi ipotizzati sottesi a tali effetti sono le alterazioni epigenetiche, tra cui l'inibizione dell'istone deacetilasi associata a variazione nell'espressione genica, aumento nel feto dello stress ossidativo o antagonismo del folato richiesto per la sintesi del DNA. Inoltre, la terapia con valproato durante la gravidanza è stata correlata nel lungo termine a problemi nel neurosviluppo con manifestazione di comportamenti ripetitivi, problemi nella comunicazione, isolamento sociale e un ridotto quoziente intellettivo. Questi sintomi, simili a quelli che si verificano nei disturbi dello spettro autistico sono stati dimostrati sia in modelli animali, che in studi sull'uomo. Sebbene i meccanismi sottostanti questi effetti non sono stati ancora del tutto chiariti, sembrerebbe che sia coinvolta la riduzione della densità cellulare nel cervelletto, associata a mutazioni nel gene PTEN. La decisione di continuare il trattamento con valproato dovrebbe tenere in considerazione anche del rischio della madre. A riguardo, l'emocromo completo e i test di funzionalità epatica dovrebbero essere eseguiti regolarmente per escludere la presenza di discrasie ematiche o patologie epatiche. Viguera et al. hanno evidenziato che le donne gravide con disturbo bipolare, che hanno sospeso il trattamento con stabilizzanti dell'umore, avevano il doppio delle probabilità di manifestare una crisi epilettica rispetto alle donne che hanno continuato la terapia con stabilizzante dell'umore. Se lo stabilizzante dell'umore veniva interrotto bruscamente, la latenza nella ricorrenza delle crisi epilettiche era di 11 volte più breve. La maggior parte degli studi disponibili in letteratura che hanno valutato gli effetti della sospensione di stabilizzanti dell'umore hanno riguardato il litio, mentre poche evidenze sono disponibili per il valproato. Evidenze disponibili, che hanno valutato tale sospensione al di fuori del contesto della gravidanza, hanno dimostrato un aumento del rischio di crisi epilettiche, soprattutto quando la sospensione è improvvisa. Dati provenienti dallo studio EURAP hanno dimostrato che la sospensione del valproato nel primo trimestre di gravidanza è associata ad un aumento significativo del tasso di convulsioni tonico-cloniche generalizzate (33%) rispetto a quando il trattamento è stato continuato (16%). Inoltre, un aumento del tasso di convulsioni (29%) è stato riscontrato anche quando il valproato era sostituito con un altro farmaco antiepilettico. Un'altra importante considerazione da fare nelle pazienti con disturbo bipolare riguarda il rischio di psicosi puerperale, la cui prevalenza nella popolazione generale è di circa 0,1-0,25%, ma può aumentare fino al 50% nelle donne affette da disturbo bipolare. Pertanto, il non trattamento del disturbo bipolare può non solo influenzare la madre durante la gravidanza, ma anche nelle settimane successive. Nella scelta di continuare o meno il trattamento con valproato in donne gravide, l'approccio decisionale condiviso sembra ora più importante che mai, considerando anche che il nuovo regolamento richiede ad una donna in età fertile di

firmare un modulo di accettazione del rischio se lei sceglie di continuare la terapia con valproato. L'approccio decisionale condiviso è un processo attraverso cui operatori sanitari e pazienti possono lavorare insieme e discutere di eventuali scelte clinico/terapeutiche. Lo scopo è coinvolgere il paziente in una decisione informata che tiene conto dei benefici e rischi di un trattamento farmacologico. Esistono diversi strumenti per eseguire un approccio decisionale condiviso e alcuni di questi sono stati testati con successo in alcune specifiche malattie. Ad esempio, il modello a discorso, sviluppato da Elwyn et al., ha dimostrato di migliorare il trattamento e la qualità delle decisioni riguardanti la gestione dell'epilessia anche in particolari situazioni come la gravidanza.

In conclusione, le attuali evidenze suggeriscono che le vigenti restrizioni sull'utilizzo di valproato nelle donne in gravidanza sono giustificate, mentre è prematuro vietare l'utilizzo di questo farmaco nelle donne in età fertile. Un importante strumento per la scelta di continuare o meno il trattamento con valproato in gravidanza è rappresentato dall'approccio decisionale condiviso che vede il coinvolgimento del clinico e del paziente.

La gestione del disturbo bipolare e dell'epilessia durante la gravidanza continua a rappresentare una sfida complessa. L'uso del valproato nelle donne in età fertile è un problema crescente e diversi pazienti o medici potrebbero trovarsi di fronte a tale situazione in cui devono valutare il beneficio e il rischio di una terapia. Le attuali evidenze suggeriscono che le vigenti restrizioni sull'utilizzo di valproato in tale popolazione sono giustificate, ma rimane prematuro vietare l'uso di questo farmaco nelle donne in età fertile del Regno Unito. Alla luce dell'attuale quadro normativo, l'approccio decisionale condiviso potrebbe giocare un ruolo importante in tale scelta terapeutica e maggiori ricerche dovrebbero essere intraprese sugli strumenti a disposizione dei processi decisionali condivisi.

Riferimento bibliografico: Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jun 1;18(1):200. doi: 10.1186/s12884-018-1842-x.

Parole chiave: valproato di sodio, gravidanza, teratogenesi, approccio decisionale condiviso.

Trattamento antipsicotico per la psicosi schizofrenica ad insorgenza tardiva (Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis, ATLAS): uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il manifestarsi della psicosi di tipo schizofrenico si verifica più comunemente nella tarda adolescenza o nella prima età adulta, anche se una variante tardiva (età ≥ 60 anni) di psicosi funzionale non affettiva senza demenza è da tempo riconosciuta ed è classificata come psicosi di tipo schizofrenico molto tardiva. Dopo la demenza e la depressione, la psicosi schizofrenica ad insorgenza tardiva è il più grande gruppo diagnostico rilevato dai servizi di salute mentale degli anziani.

Sebbene gli antipsicotici atipici siano usati per trattare la psicosi schizofrenica ad insorgenza tardiva, i loro benefici e rischi non sono stati adeguatamente valutati.

Non sono disponibili dati di studi randomizzati controllati verso placebo per definire il trattamento antipsicotico in psicosi di tipo schizofrenico ad insorgenza tardiva.

Gli obiettivi primari di ATLAS sono stati determinare se 12 settimane di trattamento per la psicosi di tipo schizofrenico ad insorgenza tardiva con amisulpride a basse dosi (100 mg al giorno) migliorasse i sintomi psichiatrici rispetto al placebo e se il trattamento prolungato con amisulpride 100 mg oltre le 12 settimane conferisse ulteriori benefici. Sono stati anche valutati gli effetti collaterali e gli eventi avversi gravi associati al trattamento con amisulpride, il rispetto del trattamento assegnato in questa popolazione difficile da trattare e gli effetti del trattamento sulla qualità della vita.

ATLAS è stato uno studio pragmatico, randomizzato, a tre bracci, in doppio cieco, controllato con placebo a due stadi. Nello stadio 1, è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità dell'amisulpride somministrata per via orale per 12 settimane rispetto al placebo. Nella fase 2, sono stati rilevati gli effetti della continuazione della somministrazione di amisulpride verso il placebo per ulteriori 12 settimane.

Sono stati reclutati pazienti con psicosi schizofrenica cronica ad insorgenza tardiva in comunità e degenti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito. I criteri di ammissibilità erano la diagnosi di psicosi schizofrenica ad insorgenza tardiva secondo i criteri del gruppo di consenso internazionale, tra cui episodi di allucinazioni, dall'età di 60 anni o più, punteggio BPRS di 30 o superiore e capacità di dare il consenso a partecipare al processo. I criteri di esclusione erano un deficit cognitivo o un esame standardizzato Mini Mental State Examination inferiore a 25, diagnosi di disturbo affettivo, malattia fisica incontrollata grave, amisulpride prescritta nei precedenti 28 giorni, controindicazioni all'amisulpride e partecipazione a un'altra sperimentazione clinica di un medicinale sperimentale nei precedenti 28 giorni.

Le persone trattate con antipsicotici diversi dall'amisulpride nei 28 giorni precedenti l'arruolamento, ma che comunque soddisfacevano i criteri di ammissibilità, e per i quali era possibile prendere in considerazione l'interruzione del loro attuale antipsicotico, hanno potuto partecipare. Questi partecipanti hanno interrotto il trattamento antipsicotico il giorno prima di iniziare la terapia dello studio.

Le valutazioni delle caratteristiche basali si sono svolte e successivamente i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a gruppi di trattamento in un rapporto 1:1:1; i tre gruppi erano: amisulpride (gruppo A); amisulpride seguito da placebo (gruppo B); o placebo seguito da amisulpride (gruppo C). La procedura di randomizzazione minimizzata mirava a bilanciare l'allocatione del trattamento in generale e con sei variabili di stratificazione: età, sesso, condizioni di vita, tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi, precedente trattamento antipsicotico e punteggio BPRS.

I partecipanti, i medici prescrittori, i valutatori dei risultati e tutto il personale dello studio ATLAS (eccetto gli statistici) sono stati ciechi per tutto il periodo dello studio.

Ai partecipanti sono stati somministrati 100 mg di amisulpride o placebo in un trattamento di 12 settimane, ciascuno contenente tre blister da 28 giorni. Il gruppo A ha assunto una capsula contenente 100 mg di amisulpride al giorno per 36 settimane (24 settimane per i pazienti arruolati dopo l'emendamento del protocollo). Il gruppo B ha assunto una capsula contenente 100 mg di amisulpride ogni giorno per 12 settimane, e successivamente una capsula di placebo al giorno per altre 24 settimane (12 settimane per i pazienti arruolati dopo l'emendamento del protocollo). Il gruppo C ha assunto una capsula placebo al giorno per 12 settimane e successivamente una capsula di amisulpride da 100 mg al giorno per altre 24 settimane (12 settimane per i pazienti arruolati dopo l'emendamento del protocollo).

I risultati sono stati valutati a 4 e 12 settimane e a 24 o 36 settimane per tutti i partecipanti, indipendentemente dal fatto che continuassero o meno ad assumere il farmaco in studio. L'outcome primario è stato il cambiamento dei sintomi psicotici, valutato dal punteggio BPRS, tra il basale e la settimana 12 e tra la settimana 12 e la valutazione finale (settimana 24 o 36). Il secondo outcome primario è stato la proporzione di pazienti che si ritiravano dal trattamento in studio a causa di una percepita assenza di efficacia tra il basale e la settimana 12 e tra la settimana 13 e la valutazione finale.

Gli outcome secondari hanno incluso la valutazione degli effetti collaterali extrapiramidali, misurati con la scala di Simpson Angus, che valuta nove segni extrapiramidali mediante esame diretto.

Tra il 27 settembre 2012 e il 28 giugno 2016, sono stati reclutati 101 partecipanti allo studio ATLAS da 25 centri di salute mentale del Servizio Sanitario Nazionale in Inghilterra e Scozia. Le caratteristiche basali erano ben bilanciate tra tutti i gruppi di trattamento. L'età media era di 80,2 anni (DS 6,9) e la maggior parte dei partecipanti era di sesso femminile, viveva da sola e aveva sintomi da più di 6 mesi; circa la metà dei pazienti aveva assunto un trattamento antipsicotico in precedenza e i punteggi BPRS erano in media di 41,3 (7,9) al basale dello stadio 1. Le valutazioni BPRS sono state eseguite per 92 (100%) di 92 partecipanti al basale, 87 (95%) di 92 a 4 settimane, 83 (90%) di 92 a 12 settimane e 54 (92%) di 59 alla valutazione finale.

Quattordici (15%) di 92 partecipanti avevano interrotto l'assunzione del farmaco in studio alle 4 settimane e ulteriori 19 (21%) di 92 partecipanti si è fermato tra le settimane 4 e 12 del

trattamento di stadio 1. Dei rimanenti 59 partecipanti che sono entrati nella fase 2, 34 (58%) hanno completato le 24 settimane (o successive, 12 settimane) del trattamento in stadio 2.

I punteggi BPRS erano significativamente più bassi alle settimane 4 e 12 rispetto al basale in entrambi i gruppi amisulpride e placebo. Miglioramenti dei punteggi BPRS nelle 12 settimane del trattamento di stadio 1 erano significativamente maggiori nei pazienti con trattamento con amisulpride (gruppi A e B) rispetto al placebo (gruppo C). La differenza di variazione dei punteggi BPRS a favore di amisulpride rispetto al placebo è stata chiara a 4 settimane (6,7 punti di differenza, $p = 0,0003$) ed è aumentata a 7,7 punti a 12 settimane.

Dei 41 pazienti nel confronto di stadio 2, 30 sono stati assegnati al programma di 36 settimane (15 continuazione amisulpride, 15 stop amisulpride) e 11 sono stati assegnati al programma di 24 settimane (4 continuazione amisulpride, 7 stop amisulpride). I punteggi BPRS sono migliorati di una media di 1,1 punti da 12 settimane alla valutazione finale nei pazienti che hanno continuato il trattamento con amisulpride (gruppo A), e peggiorati di 5,2 punti (2,0) in quelli che sono passati da amisulpride a placebo (gruppo B; differenza 6,3 punti $p = 0,024$). Un'analisi dei risultati nella fase 2 stratificata per periodo di trattamento (cioè 24 settimane o 36 settimane) ha prodotto risultati simili a quelli dell'analisi non strutturata.

Quarantuno (67%) di 61 partecipanti assegnati ad amisulpride e 18 (58%) di 31 assegnati al placebo hanno completato il trattamento di Fase 1 ($p = 0,39$). Quando sono stati confrontati i motivi dell'interruzione del trattamento, un numero inferiore di partecipanti assegnati ad amisulpride rispetto al placebo ha interrotto a causa della mancata efficacia ($p = 0,10$). Allo stesso modo, un minor numero di partecipanti assegnati al trattamento continuativo con amisulpride nella fase 2 si è fermato a causa della non-efficacia percepita rispetto a coloro che sono passati al placebo ($p = 0,031$).

Non ci sono state differenze significative tra amisulpride e placebo in nessuna delle misure di outcome secondario nella fase 1 o nella fase 2.

Non sono state osservate differenze significative nei cambiamenti nei punteggi della Simpson Angus Scale tra i partecipanti trattati con amisulpride rispetto a quelli con placebo. Tuttavia, 7 (11%) di 61 pazienti assegnati ad amisulpride hanno sviluppato effetti collaterali extrapiramidali clinicamente significativi (cioè, con punteggio Simpson Angus Scale ≥ 6) allo stadio 1, rispetto a nessuno dei 31 pazienti trattati con placebo ($p = 0,051$). Eventi avversi gravi sono stati riportati più frequentemente nel gruppo amisulpride rispetto al gruppo placebo in entrambi gli stadi. Tre partecipanti sono stati ricoverati in ospedale a causa di sintomi extrapiramidali considerati correlati al trattamento; tutti questi pazienti hanno ricevuto amisulpride.

L'amisulpride a basse dosi è efficace e ben tollerata come trattamento per la psicosi schizofrenica ad insorgenza tardiva, con benefici mantenuti prolungando il trattamento.

Parole chiave: Amisulpiride, Clinical Trial, Psicosi tardiva

Conflitto di interessi: RH e PB dichiarano sovvenzioni dal programma di valutazione delle tecnologie sanitarie durante lo svolgimento dello studio. RH è anche membro del consiglio di commissione per la valutazione delle tecnologie sanitarie. MK dichiara borse di studio e onorari personali da Lundbeck, sovvenzioni da Merck Sharp e Dohme e onorari personali da Takeda. RN ha ricevuto un onorario da Janssen per un discorso sponsorizzato sul deposito di farmaci antipsicotici. Tutti gli altri autori non dichiarano alcun interesse in competizione.

Riferimenti bibliografici: Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, Ritchie C, Reeves S, Fawzi W, Livingston G, Sommerlad A, Oomman S, Nazir E, Nilforooshan R, Barber R, Fox C, Macharouthu AV, Ramachandra P, Pattan V, Sykes J, Curran V, Katona C, Dening T, Knapp M, Gray R; ATLAS Trialists Group.. *Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial*. Lancet Psychiatry. 2018 Jun 4. pii: S2215-0366(18)30141-X. [Epub ahead of print]

Gli effetti di medicazioni stimolanti e non stimolanti a lunga azione nei bambini e negli adolescenti con la malattia del deficit di attenzione/iperattività: una meta-analisi di studi randomizzati controllati

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

La malattia del deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è considerata una condizione cronica che compare nell'infanzia ed è caratterizzata da iperattività, impulsività e mancanza di attenzione, o una combinazione di questi sintomi che compromette le funzioni giornaliere. Nei bambini la gravità di tale malattia è maggiore. La sua eziologia è complessa e multidimensionale, su base genetica e ambientale. Secondo le linee guida europee, il trattamento di bambini e adolescenti con ADHD può includere opzioni farmacologiche e non, incluse le cure stimolanti e non stimolanti. Le prime sono raccomandate come terapia di prima linea per i bambini in età scolastica e gli adolescenti con ADHD grave. Queste cure sfruttano le vie dopaminergiche e noradrenergiche. Le più comuni cure stimolanti utilizzate sono: metilfenidato, demetilfenidato, desamfetamine, sali di amfetamine, lisdex-amfetamine (LDX) e modafinil. Tra quelle non stimolanti vi sono: atomoxetine (ATX), un inibitore del re-uptake della norepinefrina e due alfa-2 agonisti (guanfacina, GXR, e clonidina, CLO). I risultati di una precedente meta-analisi hanno mostrato che nei giovani con ADHD, l'efficacia degli stimolanti era significativamente maggiore rispetto a quella dei non stimolanti. 15 trattamenti sono stati valutati usando 20 diverse misure di ADHD. Quest'articolo argomenta gli effetti dei trattamenti in diversi sottotipi di ADHD e descrive gli effetti collaterali emergenti e gli *outcomes* secondari relativi ai farmaci. La scala ADHD-RS-IV è una delle più comunemente utilizzate. È stata sviluppata per una determinazione accurata dei bambini e degli adolescenti sospetti di sviluppare ADHD.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti stimolanti e non stimolanti nei bambini e negli adolescenti, usando l'ADHD-RS-IV come misura dell'outcome, e di esaminare l'effetto dei trattamenti in diversi sottotipi di ADHD.

Per questo studio sono state seguite le linee guida PRISMA per la meta-analisi. I database MEDLINE, Scopus, EMBASE, EBSCO, PUBMED e la libreria Cochrane sono stati visitati dall'inizio fino al 31 agosto 2017.

I criteri d'inclusione a priori sono stati: pazienti, bambini o adolescenti di età 6-18 con ADHD; tipo di studio (studi randomizzati controllati - RCT - e trials in doppio cieco con gruppo parallelo o placebo-controllati); tipo di intervento (farmacologico per ADHD, come trattamenti stimolanti e non stimolanti); *outcome* principale (*score* ADHD-RS-IV); criteri diagnostici; linguaggio. I criteri d'esclusione sono stati: interventi in cui il gruppo di trattamento è stato trattato con un'altra sostanza complementare; studi in cui ADHD-RS-IV non è stato utilizzato per diagnosticare ADHD.

I dati sono stati estratti in modo indipendente da due autori usando una forma di estrazione predefinita che includeva i dati seguenti: titolo, anno di pubblicazione, disegno di studio, strategia in cieco, nome e dose del trattamento, caratteristiche dei partecipanti allo studio, eventi avversi, metodo usato per valutare i risultati, risultati dell'*outcome* primario e di quello secondario.

La qualità degli studi è stata valutata usando due strumenti in accordo con la collaborazione Cochrane ed il grado di determinazione, sviluppo e valutazione delle raccomandazioni (GRADE). Il programma per determinare il rischio di errori in RCT consiste in 7 criteri come indicatori della qualità degli studi secondo le risposte a basso rischio, ad alto rischio o non definite alle seguenti condizioni: generazione di sequenza random; sistema di collocazione; partecipanti e personale in cieco; determinazione degli *outcomes* in cieco; dati sugli *outcomes* incompleti; *outcomes* riportati in modo selettivo.

La qualità complessiva degli studi è inizialmente stata considerata alta, ma è poi stata ridotta di un livello per ciascuno dei cinque fattori considerati: rischio di errore, inconsistenza dei risultati, assenza di evidenza diretta, imprecisione ed errori di pubblicazione.

I modelli a random sono stati usati per calcolare le differenze medie standardizzate con il software della meta-analisi V.2.2.064.

Per mostrare i risultati della meta-analisi, è stato usato il Review Manager.

La presenza di eterogeneità tra gli studi è stata testata usando il Cochran's Q.

Lo screening ha identificato 42 articoli potenzialmente eleggibili, 27 dei quali sono stati esclusi dopo revisione. 15 RCT sono stati inclusi nella meta-analisi.

La meta-analisi ha incluso un totale di 4648 bambini e adolescenti con ADHD. La diagnosi di ADHD è stata eseguita da uno psichiatra o psicologo usando il manuale di diagnostica delle malattie mentali. I partecipanti erano di età 6-17 anni e vi erano più maschi che femmine.

I trattamenti stimolanti sono stati analizzati in 7 RCT: due studi usavano un sistema transdermico con metilfenidato (MTS), un altro sali di amfetamine a rilascio prolungato (MAS XR), 2 metilfenidato a rilascio prolungato (OROS-MPH), e 4 analizzavano LDX. La durata media degli interventi era 5.28 settimane e l'aderenza media era 68.04%. La dose ottimale più frequente per MTS era 30 mg/giorno, per MAS XR 40 mg/giorno, per OROS-MPH 54 mg/giorno e per LDX 70 mg/giorno. 5 studi hanno valutato la riduzione dal livello basale alla determinazione finale nello score totale ADHD-RS-IV.

8 RCT in doppio cieco con gruppo parallelo hanno invece analizzato i trattamenti non stimolanti. 6 studi hanno analizzato l'effetto di GXR, 2 ATX, 1 invece ha analizzato la clonidina idrocloride a rilascio prolungato (CLON-XR). La durata dello studio è stata 9.5 settimane. La dose ottimale usata era 4 mg/giorno per GXR, 1.8 mg/giorno per ATX, 0.4 mg/giorno per CLON-XR.

La qualità metodologica degli studi è stata nel complesso alta. L'unico studio valutato ad alto rischio da due indicatori è stato considerato di bassa qualità.

Tutti gli studi hanno analizzato gli scores totali dei sintomi ADHD-RS-IV e sottotipi.

I più frequenti eventi avversi associati all'uso di trattamenti stimolanti e non stimolanti sono stati i seguenti: ridotto appetito, nausea, mal di testa, insonnia, irritabilità, sonnolenza e fatica. 10 studi hanno riportato dati su pulsazioni, pressione sanguigna sistolica (SBP) e diastolica (DBP). Riguardo alle pulsazioni, vi è stato un aumento medio di 3.50 bpm nel gruppo trattato con stimolanti, e una riduzione di -3.06 bpm con il trattamento non stimolante.

La SBP è aumentata di 1.46 mmHg con i trattamenti stimolanti e diminuita di -3.92 mmHg con i trattamenti non stimolanti. Similmente, la DBP ha mostrato un aumento medio di 1.98 mmHg nei partecipanti con trattamenti stimolanti ed una riduzione media di -1.52 mmHg in quelli con trattamenti non stimolanti.

I risultati hanno mostrato un effetto medio sullo score totale ADHD-RS-IV di -0.70. I trattamenti stimolanti hanno mostrato un effetto maggiore (-0.83) rispetto ai trattamenti non stimolanti, che hanno mostrato un effetto medio (-0.58). Un'eterogeneità significativa ed una variabilità importante sono state riportate nell'analisi complessiva e nel sottogruppo trattato con gli stimolanti.

Simili risultati sono stati osservati nei sottotipi con mancanza di attenzione e iperattività/impulsività. Il gruppo del placebo ha mostrato anche un effetto medio di SMD di -0.68. I più frequenti effetti collaterali relativi ai trattamenti stimolanti e non stimolanti sono stati, rispettivamente, ridotto appetito (28.6% e 14.2%) e sonnolenza (4.4% e 34.1%).

Questi risultati suggeriscono che entrambi i trattamenti, stimolanti e non stimolanti, riducono i sintomi di ADHD nei bambini e negli adolescenti, anche se le analisi del sottogruppo suggeriscono un'efficacia maggiore per i trattamenti stimolanti.

Parole chiave: malattia del deficit di attenzione/iperattività, meta-analisi, studi randomizzati controllati

Conflitto di interessi: Gli autori hanno dichiarato che non vi sono conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Cerrillo-Urbina AJ, Garcia-Hermoso A, Pardo-Guijarro MJ, Sánchez-López M, Santos-Gómez JL, Martinex-Vizcaino V. The effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2018, XX: XX, Pp. 1-14.

Metformina nel trattamento diabete di tipo 2 in gravidanza: update su sicurezza ed efficacia

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I farmaci antidiabetici sono prescritti sempre più frequentemente nel primo trimestre di gravidanza per il trattamento del diabete, sia preesistente che gestazionale, a causa dell'aumento della prevalenza di diabete di tipo 2 in donne in età fertile. A prescindere dalle precauzioni sull'uso dei medicinali nel primo trimestre di gravidanza, i rischi per il feto di una iperglicemia non controllata in utero, quali aumento del tasso di aborto spontaneo, difetti alla nascita e complicanze fetali come la macrosomia, sono spesso maggiori dei rischi correlati al trattamento farmacologico.

Sebbene metformina sia considerata la terapia di prima linea nel diabete di tipo 2, in generale è evitata in donne che stanno tentando il concepimento e viene sostituita con insulina in caso di gravidanza confermata, soprattutto nei paesi che hanno ampia disponibilità di risorse sanitarie, sulla base di ataviche preoccupazioni sulla sicurezza di questo farmaco e considerato l'ampio uso di insulina.

È stata condotta una revisione delle principali evidenze sul profilo di efficacia-sicurezza di metformina in donne con diabete in gravidanza, includendo studi clinici randomizzati e controllati più recenti sul confronto metformina vs insulina (gold standard). Inoltre, sono stati valutati i potenziali effetti benefici della terapia con metformina in donne che si sottopongono a visita medica prenatale.

Storici problemi di sicurezza

Le ataviche preoccupazioni sulla sicurezza della metformina nel primo trimestre di gravidanza, derivano da studi sperimentali e osservazionali, ormai non più recenti, che dimostravano, a fronte di una dubbia efficacia nel controllare la glicemia postprandiale e di effetti a lungo termine sulla prole non noti, un aumento del rischio di difetti alla nascita, ipoglicemia neonatale, tasso di mortalità perinatale e preeclampsia e una riduzione del tasso medio delle nascite. Tuttavia, tali risultati devono essere letti considerando importanti limitazioni metodologiche, quali un matching non corretto tra gruppo trattato e non, con il gruppo con metformina trattato prevalentemente nel terzo trimestre, con maggior rischio al basale di preeclampsia (ovvero con obesità) e non aderente al trattamento. Altri limiti erano rappresentati dall'esposizione, in quanto il gruppo trattato era esposto a biguanidi insieme a sulfaniluree e non si conosceva né la durata né il grado dell'esposizione, e dalla scarsa numerosità campionaria.

Evidenze a supporto della sicurezza

Studi datati effettuati su donne sudafricane in gravidanza per un periodo di osservazione superiore a 40 anni non hanno attribuito una maggiore responsabilità del rischio di difetti alla nascita e mortalità perinatale a metformina rispetto a insulina o al non trattamento. Quando emergeva un tasso di mortalità perinatale, ma non un rischio di difetti alla nascita, più alto in donne trattate con metformina, era perché si utilizzava in combinazione ad altri antidiabetici orali.

Successivamente, negli anni novanta, visto il crescente interesse per la metformina nel trattamento e prevenzione di altre patologie, oltre al diabete, insulino-resistenti come la sindrome dell'ovaio policistico (inclusi oligomenorrea, irsutismo, obesità) e per indurre ovulazione in donne in età fertile, è stato dimostrato che l'uso di metformina non era associato a difetti alla nascita né aborto in donne affette da questa sindrome trattate nel primo trimestre di gravidanza.

Più recentemente, il trial clinico MiG (*Rowan et al*) e alcune revisioni sistematiche e metanalisi hanno confermato un uso sicuro della metformina nel primo trimestre di gravidanza anche per il controllo del diabete gestazionale, senza complicanze materne né neonatali né nella prole almeno fino a due anni di vita.

Dati aggiornati sulla sicurezza della metformina derivano da cinque RCT e due studi prospettici di coorte descritti in breve di seguito.

Lo studio di *Waheed et al.*, condotto in Pakistan su 64 donne con diabete trattate oltre la 14esima settimana di gestazione, non ha evidenziato differenze nel controllo del diabete tra il gruppo trattato con metformina e quello trattato con insulina. Tuttavia, gli endpoint erano solo di efficacia, definiti come valori di glicemia a digiuno compresi tra 3,5 e 5,5 mmol/L e di glicemia random inferiori a 7,8 mmol/L misurati dopo un mese di trattamento e al termine

dello studio e valori di emoglobina glicata inferiori al 6,1% dopo il trattamento, e non comprendevano una valutazione degli outcome di gravidanza. Inoltre, non sono state riportate le caratteristiche al basale, quali precedenti trattamenti antidiabetici, tipo di diabete e età gestazionale all'arruolamento.

Dallo studio di *Hickman et al.*, condotto su 28 donne nordamericane in gravidanza con diabete preesistente, non sono emerse differenze significative relativamente agli outcome di efficacia, quali valori della glicemia a digiuno, e di emoglobina glicata e agli outcome di sicurezza, incluso età gestazionale, peso alla nascita e eventi avversi neonatali, tra il gruppo trattato con metformina e quello con insulina. Un risultato da sottolineare è che tutte le donne in trattamento con metformina che hanno richiesto terapia aggiuntiva con insulina (43% del gruppo con metformina), hanno comunque mantenuto metformina al massimo dosaggio fino al parto.

Un altro piccolo studio (*Refuenzo et al.*) su 19 donne nordamericane (8 randomizzate a ricevere metformina e 11 a insulina) ha confermato che non ci sono differenze significative tra i due trattamenti sui valori di emoglobina glicata e al parto [5,96% ($\pm 5,88$) con metformina vs 6,34% ($\pm 0,92$) con insulina] e ad ogni altra misurazione (I, II e III trimestre). I due trattamenti hanno fornito gli stessi esiti anche relativamente agli outcome di gravidanza e neonatali, incluso età gestazionale, preeclampsia e peso alla nascita.

Secondo quanto riportato da uno studio più ampio (*Beyuo et al.*) condotto su 104 donne del Gana con diabete preesistente e diabete gestazionale, randomizzate a ricevere metformina o insulina tra la 20esima e la 30esima settimana, i valori di glicemia postprandiale (outcome primario) sono stati più bassi nel gruppo trattato con metformina, e solo il 4% di queste donne ha richiesto insulina in add-on. Non sono emerse differenze nel tasso di aborto, di nati morti, di taglio cesario o morte neonatale precoce, mentre il numero di neonati con macrosomia (definito come peso superiore a 4 kg) era maggiore tra le mamme trattate con metformina/insulina rispetto a quelle con insulina in monoterapia (5 vs 2, $p = 0,095$).

In ultimo, l'RCT condotto in Pakistan su 206 donne con diabete in gravidanza (2/3 delle quali controllavano il diabete con la sola dieta o con dieta e un antidiabetico orale), è stato l'unico studio che ha misurato, come outcome primario, esiti di sicurezza: mortalità perinatale, ipoglicemia neonatale che richiede infusione di destrosio, e ricovero in TIN oltre le 24 ore successive al parto. Oltretutto, è il solo studio che ha arruolato le donne nel primo trimestre di gravidanza. Considerato che l'84% delle donne randomizzate a ricevere metformina ha richiesto insulina in add-on, sono stati analizzati tre gruppi di trattamento: metformina in monoterapia, metformina combinata con insulina e insulina in monoterapia. Le morti neonatali e i profili glicemici erano simili tra i tre gruppi. Sono emerse differenze a favore del gruppo in monoterapia con metformina circa le ipoglicemie neonatali, i ricoveri in TIN e le ipertensioni gestazionali, oltre che i costi della terapia, tutti significativamente ridotti in questo gruppo, a fronte di un maggior numero di neonati piccoli per età gestazionale.

Due studi prospettici hanno evidenziato un miglior controllo glicemico con metformina rispetto ad insulina senza differenze di peso alla nascita e di età gestazionale media, con un dosaggio di metformina tra 1500-2000 mg senza insulina, o di 2000 mg con insulina in add-on.

Potenziali benefici della metformina

Secondo quanto è emerso dagli studi selezionati, la percentuale di donne in gravidanza che necessita di terapia insulinica in aggiunta a metformina varia tra 0 e 84%, sottolineando che ci sono, quindi, donne che riescono a raggiungere il target glicemico con la sola metformina in monoterapia. A prescindere dai diversi fattori predittivi da considerare, quali gravità del diabete, indice di massa corporea, aderenza alla terapia antidiabetica e tollerabilità alla metformina, i potenziali eventi avversi gastrointestinali derivanti dall'uso di metformina possono essere accettabili, soprattutto se si attuano misure che controvertano tale effetto (per es., assumere il farmaco con il cibo).

Migliore stabilità del controllo glicemico

Nelle donne con diabete preesistente in terapia con metformina, sarebbe preferibile continuare lo stesso trattamento anche in gravidanza al fine di evitare un'instabilità nel controllo glicemico a causa dello switch a insulina, riducendo così il rischio di iper-ipoglicemia durante l'organogenesi.

Riduzione della richiesta di insulina

Donne in gravidanza in trattamento combinato metformina-insulina richiedono meno unità di insulina rispetto a donne in monoterapia con insulina, risultante in un minor aumento di peso materno e un minor rischio di ipoglicemia della mamma e del neonato.

Infine, metformina rappresenta un trattamento più economico di quello insulinico, che, per contro, richiede più risorse sia economiche in termini di costi di apparecchiatura per iniezione e controllo glicemico, di produzione e fornitura, e costi associati alla sua conservazione a basse temperature, soprattutto in posti caldi e lontani (per es. India e Pakistan), sia in termini di tempo da dedicare all'educazione della paziente all'uso di insulina.

Nelle donne in gravidanza, metformina rappresenta una terapia antidiabetica economica ed efficace. Alla luce di ben poche evidenze che supportano un basso profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, recenti studi, prevalentemente condotti in paesi con scarse risorse economiche-sanitarie, forniscono incoraggianti risultati sulla sua efficacia. La limitata attitudine a prescrivere metformina in gravidanza riflette un'atavica preoccupazione sulla sua sicurezza basata su dubbi piuttosto che su evidenze. Pertanto, andrebbe rivalutato il suo utilizzo in donne con diabete che si sottopongono a visite mediche prenatali.

Conflitto di interesse: Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: diabete, gravidanza, metformina, insulina, revisione della letteratura.

Riferimento bibliografico

Polasek TM. et al. Metformin treatment of type 2 diabetes mellitus in pregnancy: update on safety and efficacy. *Ther Adv Drug Saf*, DOI: 10.1177/2042098618769831.

Efficacia e sicurezza di insulina glargina 300 UmL vs 100 UmL in pazienti anziani con diabete di tipo II - lo studio clinico SENIOR

A cura del Prof. Domenico Motola

Il diabete è comune negli anziani, con una percentuale stimata attorno al 20% delle persone tra 65 e 79 anni (circa 94 milioni di pazienti) nel mondo nel 2015. La prevalenza del diabete di tipo 2 aumenta con l'età a causa della attenuata funzione delle cellule b e dell'insulino-resistenza. Le terapie ipoglicemizzanti comprendono diverse classi di farmaci orali e iniettabili, come ad esempio l'insulina ad azione rapida e basale, e agonisti del recettore del peptide GLP-1. Quando si utilizza l'insulina è necessario un fine equilibrio tra il raggiungimento del controllo glicemico onde evitare il rischio di ipoglicemia. Rispetto ai pazienti più giovani, le persone anziane con diabete richiedono più spesso insulina e sono più inclini all'ipoglicemia per ragioni diverse come ad esempio irregolare assunzione di cibo, regolazione insufficiente della dose di insulina, riduzione delle risposte agli ormoni regolatori, ecc. L'insulina glargina basale è disponibile come insulina glargina da 100 unità / ml (Gla-100) o insulina glargina da 300 unità / ml (Gla-300). Rispetto alla Gla-100, la Gla-300 esibisce profili farmacocinetici e farmacodinamici più stabili e prolungati, con livelli di insulina nel sangue che assomigliano più da vicino alle normali condizioni fisiologiche.

Lo studio SENIOR è stato il primo studio clinico progettato per confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina basale (insulina glargine) nelle persone anziane (> 65 anni di età) con diabete di tipo 2. Lo studio è stato disegnato in modo che il 20% dei pazienti arruolati avessero oltre 75 anni di età per studiare il trattamento con Gla-300 rispetto al trattamento con Gla-100 in questa popolazione a rischio elevato di ipoglicemia e sue conseguenze.

Disegno dello studio

Lo studio SENIOR era uno studio multicentrico, di fase 3b, con controllo attivo, randomizzato, in aperto, a due bracci paralleli in pazienti anziani (≥ 65 anni) con diabete di tipo 2 comprendente un periodo di screening di 4 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 26 settimane, condotto in 162 centri in 18 paesi. I principali criteri di inclusione erano rappresentati dall'età ≥ 65 anni, diabete di tipo 2 per ≥ 1 anno trattato con un regime farmacologico anti-iperglicemico per ≥ 8 settimane prima dello screening e valori di emoglobina glicata (HbA1c) allo screening del 7,5-11% (58-97 mmol/mol) in pazienti mai esposti a insulina o 7-10% (53-86 mmol/mol) in pazienti pretrattati con l'insulina. Tra i criteri di esclusione l'uso cronico di insulina a breve durata d'azione, disturbi cognitivi e demenza.

Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici competenti e tutti i partecipanti hanno firmato il consenso informato. I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Gla-300 o Gla-100. La randomizzazione è stata stratificata in base ai valori di HbA1c allo screening ($< 8 \geq 8\%$ [$< 64 / \geq 64$ mmol/mol]), uso precedente di insulina (naive/pretrattati) e dall'uso di sulfonilurea o meglitinide allo screening (sì / no). L'insulina basale era autosomministrata una volta al giorno.

End-point

L'endpoint primario di efficacia era la modifica dell'HbA1c dal basale alla settimana 26. Le principali misure secondarie di efficacia erano la percentuale di partecipanti con uno o più eventi ipoglicemici gravi che si verificano in qualsiasi ora del giorno (24 ore) o di notte durante le 26 settimane di trattamento. Altri endpoint secondari sono stati valutati nella popolazione complessiva e in un sottogruppo di partecipanti con ≥ 75 anni. Questi includevano il cambiamento nel glucosio plasmatico a digiuno (FPG) dal basale alla settimana 26, la percentuale di partecipanti con ipoglicemia e la percentuale di partecipanti che raggiungono HbA1c (7,5 e 7,0% (58 e 53 mmol / mol) alla fine delle 26 settimane di trattamento. I risultati di sicurezza includevano eventi avversi al trattamento (TEAE) e gravi avversi eventi (SAE).

Risultati

In totale 1014 partecipanti sono stati randomizzati a ricevere Gla-300 ($n = 508$) o Gla-100 ($n = 506$). Di questi, 135 (26,6%) e 106 (20,9%) avevano > 75 anni di età per Gla-300 e Gla-100, rispettivamente. L'obiettivo primario di non inferiorità (margine di non inferiorità dello 0,3%) di Gla-300 rispetto a Gla-100 per la modifica di HbA1c dal basale alla settimana 26 è stato raggiunto. L'HbA1c è diminuito in modo simile in entrambi i gruppi di trattamento, dall'8,20% per Gla-300 e dall'8,22% per Gla-100 (66,1 contro 66,3 mmol / mol) al basale al 7,31% e 7,28% (56,4 vs 56,0 mmol/mol), rispettivamente. All'interno della sottopopolazione dei partecipanti con ≥ 75 anni, sono state osservate riduzioni simili dell'HbA1c dal basale alla settimana 26. Riduzioni comparabili nel FPG sono state osservate per entrambi i gruppi di trattamento dal basale alla settimana 26 nella popolazione generale. L'incidenza e i tassi di eventi gravi di ipoglicemia confermati ($\leq 3,9$ mmol/L [≤ 70 mg/ L]) sono stati bassi e simili tra entrambi i gruppi di trattamento, con tassi più bassi di ipoglicemia sintomatica documentata con Gla-300. Il minor rischio di ipoglicemia con Gla-300 rispetto a Gla-100 era più evidente nel sottogruppo di età ≥ 75 anni rispetto alla popolazione generale. Sono stati anche osservati tassi annualizzati significativamente più bassi di ipoglicemia sintomatica documentata (Gla-300: 1,12; Gla-100: 2,71; RR = 0,45 [95% IC 0,25-0,83]).

Discussione

Il trial SENIOR è stato il primo studio prospettico progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina basale nelle persone anziane di oltre 75 anni con diabete di tipo 2. I risultati dimostrano che l'efficacia e il profilo di sicurezza di Gla-300 e Gla-100 osservati in precedenti studi sono evidenti anche negli adulti più anziani (65 anni di età) con diabete di tipo 2. L'incidenza di TEAE era simile tra i gruppi in trattamento e per i partecipanti con oltre 75 anni ed era coerente con quella osservata per la popolazione più anziana negli altri studi. È interessante notare che le riduzioni dell'ipoglicemia per Gla-300 rispetto a Gla-100 sono state più pronunciate nei soggetti di oltre 75 anni, che sono anche coloro a maggior rischio di ipoglicemia, con un rischio significativamente più basso di ipoglicemia sintomatica documentata in qualsiasi momento della giornata osservato in questo sottogruppo con Gla-300 rispetto a Gla-100. Questo è un risultato importante in una popolazione particolarmente vulnerabile e dovrebbe essere preso in considerazione al momento di decidere tra le opzioni di

insulina basali negli anziani. I limiti dello studio SENIOR includono il disegno in aperto (dovuto ai diversi iniettori) e la mancanza di valutazioni della mobilità funzionale. Sebbene la mobilità sia stata valutata, il questionario standardizzato EQ-5D utilizzato potrebbe non avere avuto una sensibilità sufficiente per rilevare eventuali differenze nel punteggio di mobilità nel corso dello studio. A causa del numero relativamente piccolo di eventi ipoglicemici riportati, il potere di rilevare differenze significative nel rischio di ipoglicemia era basso. Inoltre, ulteriori analisi sono richiesti per spiegare il rischio ipoglicemico inferiore con Gla-300 rispetto a Gla-100 osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 75 anni.

In conclusione, l'insulina Gla-300 ha dimostrato una buona efficacia e sicurezza nelle persone anziane con diabete di tipo 2, in particolare in quelli di età avanzata (oltre 75 anni). Nella popolazione generale, sono stati osservati riduzioni comparabili di HbA1c e tassi più bassi di ipoglicemia sintomatica documentata con Gla-300 contro Gla-100. Sebbene il rischio di ipoglicemia fosse simile in tutti i sottogruppi prespecificati, una maggiore riduzione del tasso di ipoglicemia sintomatica con Gla-300 versus Gla-100 è stata osservata nel sottogruppo di persone di 75 anni di età. I risultati del presente studio SENIOR confermano quelli precedentemente osservati sia nella popolazione generale che in quella più anziana degli studi EDITION 1-3, con riduzioni analoghe nei valori di HbA1c osservato, nonostante il target glicemico meno severo utilizzato nel SENIOR, e ciò indica che Gla-300 è adatto per l'uso in questa popolazione vulnerabile.

Parole chiave

Insulina glargine, efficacia, sicurezza, diabete tipo II.

Conflitti d'interesse

Studio sponsorizzato dalla Sanofi. Gli autori dichiarano numerosi conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico

Robert Ritzel, Stewart B. Harris, Helen Baron, Hermes Florez, Ronan Roussel, Melanie Espinasse, Isabel Muehlen-Bartmer, Nianxian Zhang, Monica Bertolini, Claire Brulle-Wohlhueter, Medha Munshi e Geremia B. Bolli. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care* 2018, DOI: doi.org/10.2337/dc18-0168.

Ticagrelor per la prevenzione di eventi ischemici in pazienti con arteriopatia periferica e precedenti di infarto del miocardio

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nel mondo. La malattia arteriosa coronarica è la più comune, ma la prevalenza dell'arteriopatia periferica è in aumento. In particolare, i pazienti con patologie polivascolari rappresentano una popolazione ad alto rischio, e poco studiata.

Gli autori hanno revisionato le attuali evidenze relative a efficacia e sicurezza del farmaco ticagrelor sia in pazienti affetti sindrome coronarica acuta, sia in pazienti stabili precedentemente colpiti da infarto del miocardio, con e senza arteriopatia periferica. La revisione si è incentrata principalmente sulla farmacodinamica e la farmacocinetica del farmaco, nonché sugli aspetti regolatori. In particolare, sono state valutate efficacia e tollerabilità del farmaco per la prevenzione di eventi ischemici in pazienti con arteriopatia periferica e precedenti di infarto del miocardio.

Ticagrelor è il primo farmaco approvato dalla US FDA della nuova classe di agenti antiplastrinici, ovvero le ciclo-pentil-triazolo-pirimidine (CPTP) e presenta delle differenti proprietà rispetto alle tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel). Il farmaco è un antagonista diretto, selettivo e reversibile del recettore P2Y12. Ticagrelor utilizza un sito di legame distinto rispetto a quello adenosina 50-difosfato ADP (mediatore endogeno). Il legame

impedisce l'attivazione delle proteine G, e il segnale ADP risulta inibito. Attraverso questo legame, ticagrelor previene l'attivazione e l'aggregazione piastrinica mediata da ADP. A differenza di clopidogrel e prasugrel, ticagrelor non è un profarmaco, e questo permette una più rapida insorgenza dell'effetto antiplastrinico, rispetto a clopidogrel. La risposta farmacodinamica di ticagrelor è stata comparata con quella di clopidogrel in pazienti affetti da malattia arteriosa coronarica e in terapia con aspirina in uno studio in cui è stato dimostrato che ticagrelor ha raggiunto effetti antiplastrinici migliori rispetto a clopidogrel, sia durante le prime ore di trattamento, sia durante la terapia di mantenimento.

Ticagrelor presenta una Tmax di 1,5 h, ovvero il tempo necessario a raggiungere la massima concentrazione plasmatica del farmaco a seguito della somministrazione. La biodisponibilità del farmaco è pari al 36% e il citocromo P450 3A4 è l'enzima maggiormente coinvolto nel metabolismo del farmaco e nella formazione del metabolita attivo. Di fatto, l'esposizione sistemica al farmaco può variare con la co-somministrazione di inibitori o induttori del CYP3A4. La via di eliminazione primaria del farmaco è quella epatica. In generale, la farmacocinetica del farmaco e del suo metabolita attivo, è simile sia nei pazienti con precedente infarto del miocardio, sia nei soggetti con sindrome coronarica acuta.

L'efficacia terapeutica del farmaco è stata valutata attraverso numerosi trial clinici. Ad esempio, un importante trial clinico di fase tre mirato a valutare l'efficacia e la sicurezza di ticagrelor in pazienti con sindrome coronarica acuta è stato il "Platet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)". Questo studio multicentrico, condotto in doppio cieco, ha coinvolto 18.624 pazienti con sindrome coronarica acuta, con o senza elevazione del segmento ST, che avessero presentato nelle ultime 24 ore un evento di sindrome coronarica acuta, sono stati randomizzati per ricevere ticagrelor o clopidogrel per 12 mesi. L'endpoint primario composto di efficacia comprendeva morte per evento cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus, verificatosi meno frequentemente nel gruppo di pazienti trattati con ticagrelor rispetto ai soggetti in terapia con clopidogrel.

Lo stesso trial clinico PLATO ha permesso la valutazione di sicurezza e tollerabilità del farmaco. Ad esempio, lo studio ha evidenziato che nonostante non ci fosse una differenza significativa fra gli episodi di sanguinamento grave, ticagrelor ha significativamente aumentato il rischio di impianto di bypass arterioso non coronarico, correlato a sanguinamenti gravi. Un ulteriore trial clinico (il PEGASUS-TIMI 54) ha evidenziato una maggiore associazione fra sanguinamento e ticagrelor, rispetto a placebo, mentre non sono state individuate differenze statisticamente significative in relazione ai sanguinamenti fatali. Lo studio EUCLID, invece, non ha rivelato nessuna differenza statistica fra ticagrelor e clopidogrel rispetto agli eventi di sanguinamento grave.

Le linee guida emanate dall'American College of Cardiology/American Heart Association e dall'European Society of Cardiology, raccomandano l'utilizzo di ticagrelor in pazienti con sindrome coronarica acuta (dose di carico 180mg e 90 mg due volte al giorno per un anno), eccetto i pazienti STEMI (infarto del miocardio con elevazione del segmento ST).

Generalmente, gli studi randomizzati hanno dimostrato che ticagrelor è superiore a clopidogrel come terapia nei pazienti con sindrome coronarica acuta, e che è superiore rispetto a placebo nella fase cronica (> di 1 anno) a seguito dell'infarto del miocardio. Sub-analysis di questi studi suggeriscono che i pazienti con infarto del miocardio e arteriopatia periferica, hanno un beneficio maggiore con ticagrelor rispetto ai pazienti che non presentano queste caratteristiche cliniche.

L'evidenza globale a sostegno del ruolo di ticagrelor in pazienti con precedenti di infarto del miocardio e arteriopatia periferica rimane scarsa. Al fine di fornire dati più definiti riguardo all'efficacia e alla sicurezza di ticagrelor in questa popolazione ad alto rischio, sarebbero necessari ulteriori trial randomizzati prospettici, mirati a testare queste ipotesi.

Parole chiave: ticagrelor, prevenzione, terapia antiaggregante piastrinica, infarto del miocardio, arteriopatia periferica

Conflitto d'interesse: JC Nicolau dichiara di aver ricevuto negli ultimi 12 mesi sovvenzioni e contributi personali da AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Sanofi Merck & Co. LM Baracioli dichiara di aver ricevuto negli ultimi 12 mesi sovvenzioni da AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Sanofi e Merck & Co, e sovvenzioni da AstraZeneca and Daiichi Sankyo. RP Giugliano dichiara di aver ricevuto negli ultimi 12 mesi supporto per la ricerca e per il clinical trial da Amgen Inc e ha ricevuto dei rimborsi da Amgen, Daiichi e Merck & Co. È

inoltre stato un consulente per Amarin, Amgen Inc, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CVS Caremark, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, Lexicon, Merck & Co., Portola e Pfizer Inc.

Riferimenti bibliografici: Nicolau JC, Baracioli LM, Giugliano RP. Ticagrelor for the prevention of ischemic events in patients with prior myocardial infarction and peripheral artery disease. Expert Opin Pharmacother. 2018 Jun 12:1-7. doi: 10.1080/14656566.2018.1476491.

Sicurezza ed efficacia di panitumumab più chemioterapia neoadiuvante in pazienti con tumore primario infiammatorio della mammella, negativo per HER2

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il tumore della mammella infiammatorio (IBC) viene diagnosticato nel 3-5% delle pazienti con tumore della mammella ed è caratterizzato da una progressione aggressiva e da metastasi. Il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) è overespresso nel 18% dei tumori della mammella e nel 50% dei casi di IBC, dove la sua espressione è associata ad un alto grado di ricadute e diminuita sopravvivenza. Studi preclinici hanno dimostrato che l'inibizione del segnale di EGFR aumenta l'apoptosi e sopprime le cellule staminali tumorali.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare tramite uno studio di fase 2 l'effetto di una chemioterapia neoadiuvante con farmaci di vecchia generazione in associazione ad un anticorpo anti-EGFR (panitumumab) in pazienti operabili con tumore della mammella infiammatorio (IBC) HER2 negativo.

Questo studio di fase 2 a braccio singolo e open-label è stato pensato per valutare l'effetto di panitumumab, nab-paclitaxel e carboplatino (PNC) seguito da fluorouracile, epirubicina e ciclofosamide (FEC) in pazienti con IBC HER2 negativo operabile.

Criteri di inclusione comprendevano: età superiore ai 18 anni, conferma istologica di tumore alla mammella, diagnosi clinica di IBC HER2 negativo, un punteggio relativo al "performance status" secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group di 0 o 1, funzioni ematologiche, epatiche, renali e cardiache adeguate. Sono state incluse anche pazienti con metastasi distanti operabili o trattabili con radioterapia.

Criteri di esclusione sono stati: donne in cinta o che allattavano, che avevano già fatto radioterapia o chemioterapia, donne con tumori della mammella HER2 positivi, donne con ricadute di tumore della mammella, donne con anamnesi di altre patologie tumorali, donne infette da HIV e virus dell'epatite B o C, anamnesi di malattie polmonari interstiziali rilevanti, altre condizioni mediche o psichiatriche che avrebbero potuto rendere difficile la valutazione degli effetti tossici e dell'efficacia del trattamento, patologie non controllabili con nessun trattamento, neuropatia periferica superiore al grado 2.

Il tumore è stato considerato positivo per l'espressione dei recettori ormonali se risultavano positive almeno il 10% delle cellule valutate.

Le prime 17 pazienti hanno ricevuto una dose di panitumumab (2,5 mg/kg) il primo giorno e partendo dalla settimana successiva 4 cicli di PNC per 3 settimane (per un totale di 12 settimane consecutive di trattamento). Dal momento che il trattamento ha avuto effetti tossici ematologici troppo elevati, le 23 pazienti successive sono state trattate sempre con 4 cicli di PNC, ma al termine di ciascun ciclo, il trattamento è stato sospeso per 1 settimana. Inoltre, durante la terza settimana del quarto ciclo panitumumab non è stato somministrato. Dopo il trattamento con PNC, tutte le pazienti sono state trattate con 4 cicli di FEC della durata di 3 settimane a ciclo (per un totale di 12 settimane consecutive di trattamento). Al termine della terapia neoadiuvante, tutte le pazienti hanno subito una mastectomia radicale modificata con dissezione dei linfonodi ascellari seguita da irradiazione del torace e dei linfonodi drenanti. Modifiche personalizzate delle dosi sono state fatte sulla base della tossicità di più alto grado riguardante un apparato. In particolare, modifiche della dose sono state fatte per la tossicità cutanea e delle unghie. In presenza di effetti tossici gravi tranne alopecia, tossicità cutanea e anemia, i trattamenti sono stati interrotti per 3-4 settimane per favorire la risoluzione dell'effetto avverso.

È stata definita risposta patologica completa l'assenza di carcinoma invasivo nella mammella, nei linfonodi ascellari, nella cute, e assenza di emboli tumorali nel campo chirurgico. È stata definita sopravvivenza libera da malattia il tempo trascorso tra l'intervento chirurgico e la morte della paziente o la ricomparsa della malattia.

Tra il novembre 2010 e il luglio 2015 sono state valutate per essere arruolate nello studio 47 pazienti. Sette di loro erano inleggibili e, quindi, sono state escluse. Delle 40 pazienti arruolate, 3 hanno sospeso il trattamento precocemente; 2 per effetti avversi e 1 per la comparsa di metastasi distanti dalla mammella.

Risposta patologica completa è stata osservata in 11 delle 40 pazienti arruolate (28%; 95% CI, 15%-44%), 8 delle 19 pazienti con IBC triplo negativo (TN-IBC), cioè tumore negativo per i recettori degli ormoni (estrogeni e progestinici) e HER2 negativo (risposta del 42%; 95% CI, 20%-66%) e 3 delle 21 pazienti positive per l'espressione dei recettori per gli ormoni (14%; 95% CI, 3%-36%). L'associazione tra questi sottotipi istologici e la risposta è risultata significativa ($\text{Chi}^2 P = 0,05$). Al contrario non è stata osservata una associazione tra la risposta e l'età, lo stato menopausale, la positività linfonodale e il grado nucleare (similarità tra i nuclei del tumore e quelli della cellula sana). D'altra parte, le donne con grado nucleare=3 hanno risposto molto più frequentemente di quelle con grado nucleare=2 (37% vs 8%, $P=0,07$).

Delle 17 pazienti trattate con il protocollo più aggressivo, 9 hanno mostrato una neutropenia uguale o superiore al grado 3 trattate. Quattro sono state trattate con fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF), altre 4 hanno sviluppato trombocitopenia uguale o superiore al grado 3 e 3 sono state trasfuse con piastrine. Considerando tutte le 40 donne trattate, 12 (30%) hanno avuto neutropenia di grado 4, 6 (15%) hanno avuto trombocitopenia di grado 3-4, 3 (8%) hanno avuto ipomagnesemia di grado 3-4. Il maggior effetto non ematologico è stato quello a carico della cute: 6 (15%) hanno avuto rash cutanei di grado 3-4. I sintomi sono regrediti in seguito alla somministrazione di antibiotici. Due pazienti hanno sospeso lo studio per effetti avversi. Una è stata ricoverata per neutropenia di grado 3 e mucosite severa. L'altra ha sofferto di neutropenia e trombocitopenia che non hanno permesso la ripresa dello studio nei tempi previsti. Durante lo studio 10 pazienti sono state ricoverate per effetti avversi: 3 per neutropenia, 2 per neutropenia con febbre, una per diarrea, una per embolia polmonare, una per sanguinamento rettale (colite ischemica), una per febbre senza neutropenia o una per confusione di origine non nota. Una paziente ha sviluppato una mielodisplasia, ragionevolmente correlata al trattamento.

Il follow-up medio dello studio è stato di 19,3 mesi (95% CI, 13,8-29,5). Quattordici pazienti sono ricadute (13 con metastasi distanti e 1 con metastasi nella mammella controlaterale) e 9 sono morte. Le metastasi sono state osservate essenzialmente nei polmoni (4 pazienti), ossa (3 pazienti) e cervello (3 pazienti). Il follow-up medio per le 12 pazienti che sono sopravvissute è di 19,2 mesi (range, 0,3-52,2 mesi). Tra le 37 pazienti valutabili non c'è differenza significativa nella sopravvivenza libera da malattia (hazard ratio, 0,66; 95% CI, 0,18-2,40; $P=0,53$) e nella sopravvivenza (hazard ratio, 0,69; 95% CI, 0,14-3,32; $P=0,64$) tra le pazienti con risposta patologica completa e quelle senza risposta patologica completa.

Lo studio dell'espressione di EGFR, pEGFR (EGFR fosforilato), E-caderina, vimentina, COX-2 e Nodal ha dimostrato che l'espressione basale nel tumore di EGFR e COX-2 (ma non delle altre proteine) correla con la risposta patologica completa ($P=0,05$).

In discussione, gli autori riportano che la percentuale di risposta patologica completa (28% in totale e 42% in un sottogruppo TN-IBC) ottenuta in questo studio è buona se comparata a quella ottenuta da Costa et al. In quest'ultimo studio la risposta patologica completa si è osservata solo nel 8,6% dei casi dopo trattamento con docetaxel, dossal e ciclofosfamide. Nell'esperienza degli autori, la risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante è del 15,2% (12,4% nelle pazienti con TN-IBC). Dunque, una risposta patologica completa nel 42% delle pazienti TN-IBC è la più alta mai ottenuta in questo sottogruppo di pazienti. È ragionevole ritenere che questo miglioramento sia dovuto all'utilizzo di panitumumab anche se in altri studi l'efficacia del panitumumab in altri tipi di tumore al seno è stata moderata.

Lo studio qui presentato è in accordo con quello di Nabholz et al (Ann Oncol. 2014;25:1570) che hanno dimostrato una buona risposta al panitumumab delle pazienti affette da tumore alla mammella triplo negativo. Gli autori dello studio qui presentato stanno conducendo uno studio di fase 2 randomizzato per dimostrare il ruolo specifico di panitumumab in questi tumori.

Il rash cutaneo osservato in diverse pazienti è ragionevolmente da attribuire al panitumumab. D'altra parte, è stato possibile gestire i sintomi avuti dalle pazienti. Gli altri effetti avversi potrebbero essere stati causati dal carboplatino, come suggerito da altri studi. Il principale limite di questo studio è quello di essere ad un unico braccio. Dunque, il ruolo del panitumumab non può essere definito con precisione. Inoltre, il piccolo numero di pazienti non ha permesso di individuare dei marker che possano predire la risposta al trattamento.

Questo studio dimostra che la chemioterapia adiuvante (basata sul trattamento PNC seguito dal trattamento FEC) di pazienti con tumore della mammella infiammatorio HER2 negativo ed operabile dà effetti avversi ematologici rilevanti ma accettabili ed ha una efficacia significativa, particolarmente sulle pazienti triplo-negative.

Conflitti di interesse: dieci dei ventisei autori hanno ricevuto denaro da numerose case farmaceutiche a titolo di rimborso spese, remunerazione personale, o allo scopo di finanziare studi.

Parole chiave: panitumumab, tumore della mammella HER2 negativo, studio di fase 2

Riferimenti bibliografici

Matsuda et al. Safety and Efficacy of Panitumumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Primary HER2-Negative Inflammatory Breast Cancer. JAMA Oncol. Pubblicato on line il 7 giugno 2018.

Efficacia e tollerabilità di trastuzumab in adiuvante per 9 settimane vs trastuzumab fino ad 1 anno in associazione a chemioterapia in pazienti con tumore alla mammella HER 2-positivo. Studio clinico randomizzato SOLD

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Pazienti con carcinoma mammario HER 2-positivo, trattate in adiuvante con trastuzumab e chemioterapia, presentano meno recidive e un allungamento della sopravvivenza rispetto a pazienti trattate con la sola chemioterapia. L'evento avverso più frequentemente associato alla terapia con trastuzumab è l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF), che può presentarsi nell'1-3% delle pazienti, con un maggior rischio nelle pazienti anziane e con fattori di rischio per CHF. La riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) associata al trastuzumab solitamente è reversibile dopo sospensione del farmaco e l'inizio di una terapia per CHF. La somministrazione di trastuzumab in adiuvante è raccomandata per 1 anno, in parte anche in associazione alla chemioterapia. Tuttavia, non è ancora chiara la durata ottimale del trattamento; studi clinici randomizzati dimostrano che la somministrazione in adiuvante di trastuzumab per 6 mesi non riduce la sopravvivenza rispetto alla terapia ad 1 anno e, allo stesso modo, la terapia a 2 anni non è superiore ad 1 anno. Risultati ottenuti da studi *in vitro* e studi clinici suggeriscono che la somministrazione di trastuzumab più tassano sia più efficace. In due studi clinici randomizzati, nel gruppo sperimentale i pazienti erano trattati con trastuzumab più tassano, e successiva chemioterapia, mentre nel gruppo standard i pazienti erano trattati con trastuzumab sia durante la chemioterapia che dopo la chemioterapia fino ad 1 anno. Nessuno di questi studi ha dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da malattia (DFS) o della sopravvivenza globale (OS) nel gruppo standard.

Gli autori dello studio clinico SOLD (*Synergism o Long Duration*) hanno confrontato l'efficacia e la tollerabilità della terapia concomitante trastuzumab più docetaxel, seguita da FEC (5-FU, epirubicina and ciclofosfamide), rispetto allo stesso regime terapeutico seguito da somministrazione di trastuzumab come singolo agente fino 1 anno. L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare se il ciclo breve di trastuzumab (per 9 settimane) fosse efficace e sicuro quanto la somministrazione ad 1 anno.

Dal 3 gennaio 2008 al 16 dicembre 2014 sono state arruolate 2.176 pazienti in 7 diverse nazioni. Nello studio sono state incluse pazienti con diagnosi di tumore al seno HER 2-positivo, con età >18 anni, *performance status* 0 o 1 (su una scala da 0-5), adeguata funzionalità renale, epatica e midollare e con LVEF di almeno il 50%. Sono state, invece, escluse pazienti

con malattia cardiaca clinicamente significativa, con presenza di metastasi a distanza, terapia sistemica neo adjuvante e storia di altra neoplasia maligna nei 5 anni precedenti. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere trastuzumab per 9 settimane e gruppo di controllo trattato con trastuzumab fino ad 1 anno (per un totale di 51 settimane). La chemioterapia era identica per entrambi i gruppi e prevedeva 3 cicli di 3 settimane di docetaxel (80 o 100 mg/m² per via e.v.) con trastuzumab, seguiti da 3 cicli per 3 settimane di FEC (600 mg/m² di fluorouracile per e.v ; 75 mg/m² di epirubicina e 600 mg/m² di ciclofosfamide). Il trastuzumab era somministrato per via endovenosa in associazione al docetaxel con frequenza settimanale o ogni 3 settimane, o per via sottocutanea ogni 3 settimane (settimanalmente: prima dose 4 mg/kg e successivamente 2 mg/kg; ogni 3 settimane: prima dose 8 mg/kg e successivamente 6 mg/kg; per via sc ogni 3 settimane: 600 mg indipendentemente dal peso corporeo). L'obiettivo principale dello studio è stato la valutazione della DFS, definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione e la diagnosi di recidiva tumorale invasiva o di morte. Gli obiettivi secondari includevano: i) la sopravvivenza libera da malattia a distanza; ii) la DFS cardiaca; iii) la OS; iv) la tollerabilità del trattamento. Per la valutazione della DFS è stato utilizzato un campione di 2168 pazienti, attraverso il modello statistico Cox e un approccio di non inferiorità.

Durante un follow-up mediano di 5,2 anni, sono stati registrati 140 e 105 eventi di DFS nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo, rispettivamente, dimostrando la non-inferiorità del trattamento a 9 settimane rispetto ad 1 anno (DFS a 5 anni: 88,0% vs 90,5%, rispettivamente). Anche i valori di DFS e OS non erano significativamente diversi tra i due gruppi (HR: 1,24 e 1,36, rispettivamente). Trentasei (3%) e 21 (2%) pazienti nel gruppo ad 1 anno e nel gruppo a 9 settimane, rispettivamente, hanno presentato scompenso cardiaco. La LVEF risultava migliore nel gruppo a 9 settimane (media LVEF: 63% nel gruppo sperimentale vs 61% nel gruppo di controllo; P <.001). Come atteso, gli eventi avversi associati alla chemioterapia erano simili in entrambi i gruppi. Per il docetaxel è stata ridotta la dose almeno una volta nel 17% e nel 19% dei pazienti del gruppo a 9 settimane e del gruppo ad 1 anno, rispettivamente. Inoltre pazienti del gruppo a 9 settimane trattate con docetaxel 80 mg/m² o 100 mg/m², presentavano una DFS inferiore o uguale al gruppo ad 1 anno, rispettivamente. Novantasei (9%) pazienti nel gruppo a 9 settimane e 217 (20%) nel gruppo ad 1 anno hanno interrotto la somministrazione di trastuzumab, per comparsa di effetti collaterali, anche se la maggior parte dei pazienti aveva completato tutti i 6 cicli di chemioterapia.

Le pazienti affette da carcinoma mammario HER 2-positivo trattate in adiuvante con chemioterapia e trastuzumab per 1 anno hanno dimostrato una DFS maggiore rispetto a pazienti trattate con la sola chemioterapia. Il numero dei decessi associati al tumore era simile tra i due gruppi, mentre ai pazienti del gruppo sperimentale si associava un minor numero di eventi cardiaci e un minore declino della LVEF. Considerando questi risultati, i pazienti che non erano in grado di proseguire la somministrazione di trastuzumab fino ad 1 anno, per comparsa di eventi avversi o per altri motivi, andavano comunque incontro ad outcome positivi. E' stata osservata una correlazione tra dose di docetaxel e DFS, pertanto sarebbero necessarie ulteriori indagini sulla dose di docetaxel e trastuzumab.

Lo studio presenta alcuni limiti: i) molti pazienti presentavano tumori nodo-negativi e un elevato rischio di recidive; ii) la ridotta stima ridotta di DFS e il tempo di reclutamento maggiore rispetto a quello programmato hanno portato ad una revisione del disegno dello studio clinico e ad una valutazione dei risultati già durante lo studio. Comunque questi risultati attuali sembrano essere adeguatamente funzionali all'obiettivo primario dello studio, ossia la valutazione della non-inferiorità. In conclusione, gli autori hanno dimostrato la non-inferiorità della somministrazione in adiuvante di trastuzumab a 9 settimane, rispetto alla somministrazione ad 1 anno. Sebbene il regime più breve sia associato a minori eventi cardiaci e non ci siano differenze clinicamente importanti in termini di sopravvivenza (DDFS e OS), la chemioterapia più trastuzumab ad 1 anno dovrebbe comunque rappresentare il trattamento standard.

Riferimento bibliografico: Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, Nyandoto P, Villman KK, Halonen P, Granstam-Björneklett H, Lundgren L, Sailas L, Turpeenniemi-Hujanen T, Tanner M, Yachnin J, Ritchie D, Johansson O, Huttunen T, Neven P, Canney P, Harvey VJ,

Kellokumpu-Lehtinen PL, Lindman H. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 May 31.

Parole chiave: Trastuzumab, chemioterapia, carcinoma mammario HER 2-positivo, studio clinico randomizzato

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

Efficacia e sicurezza della medicina tradizionale cinese nel trattamento dell'ipertensione

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

Le patologie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morbilità e morte al mondo, e dalle analisi epidemiologiche emerge una stretta associazione tra patologie cardiovascolari ed ipertensione. Pertanto intervenire nell'ottica di mantenere i valori pressori nei limiti significa anche ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari. A questo proposito molti pazienti, non soltanto cinesi, ricorrono alla medicina tradizionale cinese (MTC), per l'efficacia e i limitati effetti avversi. Tra le numerose preparazioni disponibili, la formulazione Longdanxiegan (LDXGD), inventata all'epoca della dinastia Qing, è oggi una delle più utilizzate. Essa è costituita dall'associazione di circa dieci diverse piante medicinali, incluse Gentiana radix, Gardenia fructus, Scutellariae radix, Bupleuri radix, Rehmanniae radix, Plantaginis semen, Aconitum rhizoma, Akebiae caulis, Angelica radix, Glycyrrhizae radix; tuttavia varianti della formulazione originale sono attualmente disponibili.

È stata condotta una revisione e meta-analisi di studi clinici randomizzati in cui era valutata l'efficacia delle formulazioni LDXGD o associazioni di LDXGD con farmaci anti-ipertensivi (LPAD) per il trattamento dell'ipertensione.

Gli autori della presente revisione e meta-analisi hanno incluso esclusivamente i lavori in cui erano arruolati pazienti con una diagnosi di ipertensione essenziale ed in cui l'outcome primario fosse la valutazione della pressione sanguigna, sistolica (SBP) e diastolica (DBP) e l'outcome secondario fosse rappresentato dalla valutazione della gestione dei sintomi dell'ipertensione, quali frequenza cardiaca, colesterolo e trigliceridi. Invece, erano esclusi dalla valutazione i pazienti che ricevevano una diagnosi di ipertensione secondaria e coloro che ricevevano un trattamento con altre formulazioni tipiche della MTC. Quindi, a partire da 165 possibili studi, soltanto 9 rispondevano ai requisiti di inclusione fissati dagli autori, per un totale di 863 pazienti.

Relativamente all'outcome primario, ovvero abbassamento dei livelli di pressione sanguigna, è possibile osservare che in 6 dei 9 studi inclusi, i pazienti ricevevano una terapia LPAD, in cui i valori di DBP calavano di 2,42 mmHg ($p < 0,00001$) e la SBP di 4,82 mmHg ($p = 0,002$); in 3 dei 9 studi, invece, i pazienti ricevevano LDXGD, ed era stata osservata una riduzione significativa della SBP di 5,20 mmHg e della DBP di 3,20 mmHg.

Relativamente agli outcome secondari, in nessun studio era valutata la mortalità per complicazioni cardiovascolari maggiori, ma in 8 dei 9 studi venivano valutati i valori di frequenza cardiaca e dosati i livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi. Sia il trattamento con LDXGD (2 studi su 8) che LPAD (4 studi su 8), permetteva di registrare un miglioramento significativo dei sintomi dell'ipertensione ($p = 0,001$ e $p < 0,0001$, rispettivamente). Infine in 2 studi su 8 venivano valutati gli effetti sui valori di frequenza cardiaca, colesterolo e trigliceridi, da cui è possibile evincere che, nonostante non ci sia differenza statistica, tuttavia si osservava un miglioramento generale di questi sintomi.

Gli eventi avversi registrati sono quasi sempre riconducibili alla patologia ipertensiva, mal di testa, palpitazioni ed arrossamento del volto sono stati riportati in 3 trials, a questi si aggiungevano disturbi gastro-intestinali (soltanto in 1 studio); dimostrando che la terapia con LDXGD o con LPAD assicura minori effetti avversi della terapia con anti-ipertensivi ($p < 0,0001$).

In conclusione, sebbene nessuno dei trials inclusi in questo lavoro fosse di elevato livello metodologico e i trattamenti fossero di durata mediamente breve, è possibile affermare che i risultati del presente lavoro sembrano interessanti e che la formulazione a base di LDGXD dovrebbe essere valutata per periodi più lunghi relativamente alla sua efficacia e sicurezza d'impiego.

Parole chiave: ipertensione, medicina tradizionale cinese (MTC), Longdanxiegan.

Riferimento bibliografico: Xing-jiang Xiong, Xiao-chen Yang, Wei Liu, Lian Duan, Peng-qian Wang, Hu You, Xiao-ke Li, Shihan Wang. Therapeutic Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine Classic Herbal Formula Longdanxiegan Decoction for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.*, 08 May 2018 <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00466>.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano che lo studio è stato finanziato da National Natural Science Foundation Project of China, Young Elite Scientists Sponsorship Program by the China Association for Science and Technology e Special Fund for Seedling Raising of Chinese Academy of Chinese Medicine.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Trattamento delle lesioni da cheratosi attinica di II e III grado, con un dispositivo medico che combina una protezione solare e piroxicam 0.8% e un gel contenente acido retinoico e acido glicolico: un studio pilota

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

La cheratosi attinica è considerata una forma di cancro della pelle causata da esposizione cronica al sole. Si tratta di una neoplasia intraepiteliale dei cheratinociti che si può presentare con diversi gradi di alterazione. Da un punto di vista clinico esistono infatti le lesioni di I grado che sono descritte come macule piatte rosa senza segni di ipercheratosi ed eritema visibile, le lesioni di II grado moderatamente spesse e facilmente visibili e quelle di III grado che sono lesioni ipercheratosiche molto spesse. I trattamenti sulla cheratosi attinica sono comunemente indicati per lesioni di I e II grado. Le lesioni di III grado sono in genere più difficili da trattare. La protezione solare è considerata un fattore chiave nel prevenirne l'evoluzione clinica, riducendo il rischio di sviluppare nuove lesioni. L'aumentata attività dell'enzima cicloossigenasi gioca un ruolo rilevante nella patogenesi e nell'evoluzione di cheratosi attiniche. È stato quindi dimostrato che l'uso di farmaci topici anti-cicloossigenasi, come diclofenac e recentemente piroxicam, riduce il numero di lesioni e migliora il campo di cancerizzazione, in soggetti con cheratosi attinica. Due studi controllati, condotti su più di 100 soggetti con cheratosi attinica, hanno dimostrato che l'uso di una formulazione topica contenente piroxicam allo 0.8% e filtri solari con protezione SPF pari a 50 è efficace nel ridurre il numero di lesioni di I e II grado fino al 55%. Fino ad ora comunque è disponibile in commercio un gel contenente acido retinoico (0.02%) e acido glicolico (4%). L'acido glicolico, a livello topico, promuove la cheratolisi e stimola la sintesi del collagene, per la riparazione e il ringiovanimento della pelle.

Lo scopo è stato quello di studiare l'efficacia e la tollerabilità locale di un trattamento con crema solare 50 e piroxicam (PS) combinata con un gel di acido glicolico e retinoico (RC) per lesioni da cheratosi attinica di II e III grado.

Lo studio, condotto tra gennaio e dicembre 2017, è stato eseguito in una clinica di dermatologia ambulatoriale di secondo livello in Italia. I criteri di eleggibilità includevano un'età di 18 anni e la presenza di più lesioni sul viso, sul cuoio capelluto, sul tronco o sulle estremità. Ventidue soggetti (16 maschi e 6 femmine, con un'età media di 68 anni) con più di cinque lesioni da cheratosi attinica sono stati arruolati in un trial di 3 mesi. Sono stati esclusi dallo studio pazienti che avevano recentemente ricevuto trattamenti (farmaci topici, agenti immunosoppressivi o immunomodulanti, fototerapia, retinoidi orali). Anche la gravidanza e

l'allattamento al seno erano criteri di esclusione. Tutti i pazienti sono stati istruiti ad auto-applicare i prodotti (PS cream e RC) sulla lesione target e sulla cancerizzazione del campo perilesionale in un'area 35-cm² pre-specificata usando un'unità dito (0.5 g) per ogni applicazione. La crema PS è stata applicata due volte al giorno, tutti i giorni, mentre il gel RC è stato applicato due volte al giorno, per 2 giorni consecutivi alla settimana (sabato e domenica). L'endpoint primario è stato l'incremento del numero medio di cheratosi attiniche. Gli endpoint secondari erano lo spessore della lesione (espressa in mm³) e il punteggio dell'eritema valutato utilizzando un sistema di analisi di acquisizione immagini (Anthera 3D CS, Miravex, Dublino, Irlanda).

All'inizio dello studio, il numero medio di lesioni era 7.7 per cheratosi attiniche di II grado e 1.4 per cheratosi attiniche di III grado. Alla fine dello studio, è stata osservata una riduzione significativa ($P=0.001$) per entrambe le lesioni di grado II (-81%, da 7.7 a 1.5) e di grado III (-22%). Sei lesioni di grado III su 31 (20%) sono completamente scomparse al terzo mese. Per le lesioni di III grado, è stata osservata una riduzione significativa dello spessore medio del 51% al terzo mese. Anche l'eritema è stato ridotto del 70%. Quattro pazienti su 22 (18%) erano completamente privi di lesioni al terzo mese. Non sono stati segnalati gravi effetti collaterali.

In questo studio pilota, la combinazione di un prodotto topico contenente piroxicam e filtri solari e un gel contenente un retinoide e un agente cheratolitico è risultata, in definitiva, efficace e ben tollerata; non sono stati riportati effetti collaterali gravi a supporto della buona tollerabilità locale di questo approccio terapeutico. Esistono tuttavia alcune limitazioni dello studio. Innanzitutto lo studio non è stato fatto in doppio cieco e non c'era un gruppo di controllo. Inoltre, il presente studio ha avuto un periodo di trattamento relativamente breve, ed essendo uno studio pilota di prova, ulteriori ampi studi prospettici controllati sono necessari per valutare tale strategia terapeutica combinata.

In questo studio il trattamento combinato con una crema contenente piroxicam e crema solare e un gel di acido retinoico e glicolico è stato associato a una sostanziale riduzione di entrambe le lesioni di II e III grado, con una buona tollerabilità locale.

Parole chiave: Cheratosi Attinica; studio pilota; piroxicam.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato parzialmente finanziato da Cantabria Labs Difa Cooper.

Riferimento bibliografico:

Mario Puviani, Massimo Milani. Treatment of Grade II and III Actinic Keratosis Lesions with a Film-Forming Medical Device Containing Sunscreen/Piroxicam 0.8% and a Retinoic Acid/Glycolic Gel: A Pilot Trial. *Dermatol Ther* (Heidelb) 2018 May 31. doi: 10.1007/s13555-018-0244-3. [Epub ahead of print]

Validazione del GPSkin Barrier® per valutare la funzione di permeabilità della barriera epidermica e l'idratazione dello strato corneo negli esseri umani

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

Oggi, misurare le proprietà biofisiche dell'epidermide, tra cui l'idratazione dello strato corneo e la perdita di acqua transepidermica (TEWL), è una pratica importante sia in ambito clinico che non. Infatti, questi sono due parametri in grado di riflettere le condizioni sistemiche di soggetti sani e/o di pazienti. Ad esempio, sia soggetti sani che pazienti emodializzati possono presentare livelli ridotti di idratazione dello strato corneo. Inoltre, questi livelli diminuiscono nelle donne in post-menopausa, mentre sono migliorati dalla somministrazione sistemica di estrogeni. Allo stesso modo, la riduzione dei livelli di idratazione dello strato corneo si verifica in caso di somministrazione dell'ormone della crescita ed è correlata positivamente con i livelli di glucosio plasmatico a digiuno in pazienti con diabete. Ovviamente, sia la TEWL che l'idratazione dello strato corneo sono indicatori dello stato di salute della cute. Ad esempio, pazienti affetti da dermatite atopica o psoriasi mostrano elevati tassi di TEWL e conseguenti livelli ridotti di idratazione. Dall'altro lato, il mantenimento di una buona

condizione di idratazione della pelle può prevenire o ritardare le recidive della dermatite atopica e della psoriasi. Analogamente, l'esposizione solare o la radioterapia aumentano i tassi di TEWL e abbassano i livelli di idratazione dello strato corneo.

Le misurazioni della TEWL e dell'idratazione dello strato corneo sono anche approcci preziosi nello sviluppo di molti prodotti farmaceutici e per la cura della pelle. I livelli di idratazione dello strato corneo sono anche utili per valutare i progressi di efficacia terapeutica e per aiutare i medici a decidere se i regimi terapeutici, compresi il dosaggio e il tipo di trattamento, dovrebbero essere cambiati. Questo aspetto diventa fondamentale per ridurre sia costi medici che gli eventi avversi.

Per misurare i parametri di idratazione cutanea esistono sonde come la Corneometer® CM 825 e la Tewameter® TM300. Queste sonde sono associate a sistemi costosi per il rilevamento e l'analisi dei dati. Oggi è stato sviluppato un nuovo dispositivo, il GPSkin Barrier® il quale può simultaneamente misurare sia i livelli TEWL che quelli di idratazione dello strato corneo. I dati possono essere trasmessi istantaneamente a un server internet tramite smartphone con tecnologia bluetooth. Nel presente studio, gli autori hanno paragonato la sonda GPSkin Barrier® con i sistemi di rilevazione come Corneometer® CM 825 e Tewameter® TM300.

Allo scopo di migliorare la misurazione dei livelli di idratazione della cute, gli autori di questo studio hanno valutato i vantaggi della sonda GPSkin Barrier® in quanto nuovo dispositivo in commercio. Questi vantaggi sono stati rilevati rispetto alle sonde Corneometer® CM 825 e la Tewameter® TM300 già esistenti. Tali sistemi erano in grado di garantire misurazioni dalle prestazioni buone e dai risultati affidabili.

Lo studio di Ye et al è stato svolto durante il mese di agosto 2017 presso il Dalian Skin Disease Hospital, sito in Shanghai, il cui comitato etico ha approvato i protocolli utilizzati. Sono stati reclutati 200 volontari tra la popolazione cinese, di cui 74 maschi e 126 femmine di età compresa tra 1 e 78 anni. Tutti i soggetti non presentavano lesioni cutanee sui siti di misurazione. Non sono stati applicati prodotti per la cura della pelle nelle 24 ore prima della misurazione, e i siti della cute oggetto di esame non sono stati lavati con saponi o detergenti per almeno 12 ore prima delle misurazioni. Le sonde che gli autori hanno usato per le misurazioni sono state la Corneometer® CM825 e la Tewameter® TM300. Nel primo caso la rilevazione si basa su sensori capacitivi a campo di frange in grado di calcolare la costante dielettrica della pelle, la quale cambierà in base al contenuto di acqua. In questo modo è possibile valutare il livello di idratazione dello strato corneo (calcolato in unità arbitrarie). La frequenza di misurazione varia da 0,9 a 1,2 MHz. Il tempo di misurazione è di circa 1 s. Il Tewameter® TM300 utilizza il metodo a camera aperta per misurare la TEWL. La sonda consiste di un cilindro cavo con 2 coppie di sensori che misurano temperatura e umidità, una coppia è leggermente più alta dell'altra. Esso misura l'umidità in 2 siti diversi, così da poter calcolare la TEWL. Il tempo di misurazione varia a seconda del volontario.

L'oggetto dello studio è la GPSkin Barrier®, una sonda sviluppata in Sud Corea delle dimensioni di 32 mm di lunghezza, 32 mm di profondità e 160 mm di altezza, per un peso di 40 g. La punta della sonda è una camera chiusa con sensore di perdita d'acqua sulla parte superiore e sensori di idratazione della pelle sul bordo della camera. I sensori di idratazione della pelle sono composti da 2 sonde, adatti per la misura dell'impedenza bioelettrica. La valutazione dell'idratazione dello strato corneo si basa sullo stesso principio del Corneometer® CM825, ad eccezione della frequenza di misura di 1 kHz. I dati delle misure possono anche essere trasmessi a un server tramite uno smartphone. Solo il personale autorizzato può accedere ai dati, compresi i valori di TEWL e idratazione dello strato corneo, e il tempo delle misurazioni effettuate, da remoto tramite l'accesso a server internet. Le misurazioni sono state effettuate sulla guancia, sul dorso della mano e sull'avambraccio con TM300® e Corneometer CM825®.

Quando si usa GPSkin Barrier®, posizionando perpendicolarmente il dispositivo sul sito di misurazione per 10s, è possibile eseguire la lettura dell'idratazione TEWL e dello strato corneo attraverso uno smartphone.

I livelli di idratazione dello strato corneo sulla guancia misurati con GPSkin Barrier® e con il Corneometer CM825® sono comparabili. Quando misurati sul dorso della mano e sull'avambraccio, questi livelli sono apparsi inferiori se misurati con il GPSkin Barrier® rispetto

a quelli misurati con il Corneometer CM825®. In particolare, le letture con entrambi i dispositivi sono state valutate all'interno dell'intervallo della normalità. La comparabilità delle letture eseguite con le sonde Corneometer CM825® e GPSkin Barrier® ha fatto sì che quest'ultima potesse essere considerata affidabile per misurare l'idratazione dello strato corneo.

Dall'altro lato, utilizzando Tewameter TM300®, la lettura media dei tassi TEWL su tutti e 3 i siti del corpo andavano da 18 a 22 g/m²/ora; con GPSkin Barrier®, i tassi TEWL variavano da 11 a 15 g/m²/ora. Paragonando i due tipi di lettura, è emerso che anche nel caso della TEWL, la sonda GPSkin Barrier® si mostra alquanto affidabile.

Sebbene siano disponibili molti dispositivi per le misurazioni della TEWL e dei livelli di idratazione dello strato corneo, la disponibilità di un singolo dispositivo per la misurazione simultanea di entrambi i parametri è limitata. Inoltre GPSkin Barrier® si presenta come dispositivo a basso costo e versatile, che può istantaneamente trasmettere le letture sia della velocità di TEWL che di idratazione dello strato corneo a un server internet a cui gli utenti autorizzati possono accedere liberamente. L'interpretazione dei dati è immediata e facilitata dall'utilizzo di un comune smartphone. Alla velocità con cui arriva quindi il risultato, si affianca anche una forte affidabilità, parametro testato paragonando il GPSkin Barrier® con le sonde Tewameter TM300® per la rilevazione della TEWL e con la Corneometer CM825®, in modo specifico per l'idratazione dello strato corneo. Anche se, in questo caso, non è ancora chiaro per quale motivo i risultati ottenuti con la sonda oggetto di studio sono più bassi rispetto alla Corneometer CM825®.

Lo studio di Ye et al. ha dimostrato la possibilità di affidarsi ad un nuovo dispositivo per la misurazione dello strato di idratazione cutaneo, sia in termini di perdita transdermica di liquidi che di livello di idratazione dello strato corneo. Questa sonda, la GPSkin Barrier® appare maneggevole e pratica non solo nell'utilizzo ma anche nell'immediatezza con cui è possibile aver accesso ai dati misurati e per la facilità con cui è possibile interpretarli.

Tuttavia, i risultati ottenuti dalla misurazione non sono esattamente in linea con quanto ottenuto dall'utilizzo di altre due sonde già validate e comunemente utilizzate. Gli autori non sono ancora in grado di dare una spiegazione per tale discordanza. Per questo motivo serviranno sicuramente ulteriori studi per comprendere la reale capacità di misurazione del GPSkin Barrier® e promuoverne l'utilizzo.

Questo studio si basa sulla caratterizzazione di un dispositivo già in commercio, dunque la necessità di garantire risultati affidabili è particolarmente importante. Probabilmente, sarebbe necessario allargare la tipologia di soggetti su cui il dispositivo è stato testato anche a pazienti affetti da diabete, ad esempio, o in emodialisi. Infatti, come detto in precedenza, la misurazione dei livelli di idratazione cutanea sono di rilevante importanza non solo in soggetti sani ma anche in pazienti. Sarebbe importante valutare l'efficacia di questo dispositivo in caso di trattamenti cosmeceutici allo scopo di analizzare alla fine dei trattamenti il rapporto rischio/beneficio in base allo stato di idratazione della pelle.

Dunque, questo studio, seppure ponga importanti basi sulla validità del GPSkin Barrier®, potrebbe rappresentare un tassello ancora più fondante per il successo commerciale della sonda stessa se ampliato riguardo alcuni aspetti clinici.

Parole chiave: permeabilità della barriera epidermica, GPSkin Barrier®, idratazione

Conflitto d'interesse: nell'articolo non è citato un eventuale conflitto di interessi.

Riferimento bibliografico:

Ye L, et al. Validation of GPSkin Barrier® for assessing epidermal permeability barrier function and stratum corneum hydration in humans. *Skin Res Technol.* 2018;00:1-5. <https://doi.org/10.1111/srt.12590>

Ulcere da pressione associate all'uso di dispositivo medico impiantabile per il trattamento del dolore cronico: un segno precoce di indicazione all'espianto per sospetta infezione*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Gli attuali dispositivi medici impiantabili (IDs), primariamente impiegati per la gestione del dolore cronico, sono gli stimolatori elettrici per la neurostimolazione midollare (SCS) e le pompe a rilascio intratecale di farmaco (ITDD). Il principale vantaggio delle ITDD è la diretta infusione nel fluido cerebrospinale di una dose minima di farmaco così da assicurare efficacia terapeutica con stabili livelli di farmaco e ridotta tossicità sistemica. SCS e ITDD, pur essendo tecnologie diverse, presentano entrambe, come complicazione, un alto rischio di infezione a livello della tasca sottocutanea, dove sono impiantati lo stimolatore o la pompa dell'IDs, che successivamente può degenerare in ascesso spinale o meningite. Pertanto, casi di sospetta infezione dovrebbero essere studiati così da stabilire e definire un protocollo diagnostico di intervento unificato. Le infezioni indotte dalla presenza di IDs determinano aumento di morbilità, mortalità e costi sanitari, soprattutto in pazienti immunocompromessi. Come fattori di rischio per l'insorgenza di infezione sono riconosciuti: la neutropenia associata a patologia tumorale o alla terapia antitumorale; il diabete mellito; stato di carenza nutrizionale; fumo; trattamento con corticosteroidi; chemioterapia e radioterapia. Il tasso di incidenza di infezioni da IDs è riportato in letteratura variare fra il 3 ed il 21,8%. La comparsa d'infezione è un'importante indicazione di espianto dell'IDs dal momento che, una volta contaminato l'IDs, il biofilm microbico cresce sulla superficie inerte del dispositivo, rendendo più difficile il controllo dell'infezione con terapia farmacologica. La definizione di criteri per sospetta infezione da IDs permetterebbe la messa a punto di protocolli utili a prevenire e ridurre il rischio di espianto dell'IDs e di relativa morbilità. Un possibile primo segno di infezione da IDs potrebbe essere un'alterata integrità della cute, che spesso si evidenzia come ulcera da pressione associata al dispositivo.

Scopo del presente studio, retrospettivo, è stato primariamente definire la probabilità di espianto di IDs rispetto alle caratteristiche del paziente, alla somministrazione di terapia antibiotica o all'esposizione di procedura chirurgica. Come obiettivo secondario gli Autori dello studio hanno inoltre valutato il tasso di sospetta infezione per presenza di IDs nel loro ospedale rispetto a quanto riportato in letteratura.

Questo studio è stato condotto dai ricercatori dell'*Hospital General Universitario della Valencia University Medical School* (Valencia, Spagna) su tutti i pazienti trattati nella *Multidisciplinary Pain Management Unit* negli anni compresi fra il 1994 ed il 2015. Sono stati considerati entrambi i dispositivi SCS e ITDD dal momento che richiedono il posizionamento di catetere a livello spinale e un sistema per il passaggio di fluidi. Nelle visite prima e dopo l'impianto dell'IDs sono stati registrati i seguenti dati: caratteristiche del paziente, comorbidità, diagnosi di dolore cronico, anni di *follow-up*, tipologia di intervento chirurgico, tipo di IDs, profilassi antibiotica, eventuali problematiche col IDs, stato della ferita secondo le linee guida del *National Pressure Ulcer Advisory Panel*. Non esistono al momento indicazioni o protocolli accettati sulle modalità operative in caso di infezione causata da IDs. L'infezione è stata definita in seguito ad identificazione e/o coltura di microorganismi presenti sulla ferita chirurgica o sul sito dell'impianto. Come segni clinici d'infezione sono stati definiti febbre, rossore, gonfiore, presenza di essudato ed erosione cutanea. Nel gruppo di pazienti con infezione da IDs, sono state registrate le seguenti variabili: numero di procedure chirurgiche, tempistiche per diagnosi d'infezione, esito esami di laboratorio e microbiologici, segni clinici di infezione, numero di giorni dal reimpianto di un nuovo IDs. Come terapia antibiotica perioperatorio, sono stati somministrati 30 mg/kg (≤ 2 g in pazienti pediatrici e ≤ 3 g in pazienti con peso corporeo > 120 kg) di cefazolina per via endovenosa 60 minuti prima dell'operazione e dopo 8 e 16 ore dalla prima dose come raccomandato dalle linee guida ospedaliere e da diverse società scientifiche [*American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*, *the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *the Surgical Infection Society (SIS)*, e *the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)*].

Un totale di 288 interventi chirurgici è stato eseguito presso l'*Hospital General Universitario* di

Valencia. In particolare, 247 SCS (63%) e 39 ITDD (37%) sono stati impiantati nel periodo compresa fra il 1994 ed il 2015 in pazienti con età media pari a 54 ± 13 anni, di sesso maschile nel 47% dei casi e con nessuna comorbidità nel 54% dei soggetti. È stata evidenziata la presenza di diabete mellito ed ictus (9%), di infezione virale cronica (HIV, HBV e HCV; 7%), di tumori spinali e paralisi cerebrale (5%) ed in maniera minore di alcolismo e poliomielite (2,3%). Come cause determinanti impianto di SCS sono state registrate sindrome dolorosa post-operatoria (44%), malattia vascolare (5%) e sindrome dolorosa regionale complessa (2%), mentre come cause principali per impianto da ITDD, sono state evidenziate spasticità (30%) e dolore benigno nella sindrome dolorosa regionale complessa (12%).

Sono stati identificati 43 casi di infezione sospetta (15% dei pazienti) aventi la tasca sottocutanea come principale sito di infezione clinica nel 72% dei casi. Inoltre, è stato evidenziato che le piaghe da decubito sono indicative di danno associato al dispositivo medico nel 44% dei soggetti. La presenza di infezione con esame colturale microbiologico di campioni, provenienti dalla ferita, o dal sangue o dal fluido spinale, è stata confermata in 23 pazienti (53%), e spesso causata da *Staphylococcus epidermidis* (18%), *Staphylococcus aureus* (5%) e da altri microorganismi (12%).

L'*odds ratio* (OR) per l'espianto del dispositivo è risultato essere pari a 19 per la presenza di piaghe da decubito, ad indicare che queste sono un segno di ulcera da pressione associata a dispositivo medico ($P < 0.0005$), e pari a 5 in caso di esame microbiologico positivo dell'essudato della ferita ($P < 0.0452$). Inoltre, è stato scoperto che l'indicazione medica per l'impianto di IDs e la terapia antibiotica, prescritta alla dimissione, sono aspetti che influiscono significativamente sul processo decisionale di espianto del dispositivo. Infine, l'infezione in seguito ad impianto di ITDD ha evidenziato due problematiche che facilitano la comparsa di un processo infettivo: la prima direttamente legata all'impianto di per sé e la seconda al riempimento della pompa, procedure che non dipendono dall'esperienza dell'operatore né dalle misure antisettiche impiegate.

In conclusione, questo studio, pur essendo retrospettivo limitato all'analisi di dati di un singolo centro (assenza di validità esterna), ha dimostrato che la presenza di piaghe da decubito è un segno precoce di sospetta infezione e quindi di indicazione all'espianto di IDs, in assenza del referto dell'esame colturale microbiologico. La presenza di un'alta variabilità nei tassi di infezione e la mancanza di criteri diagnostici precoci richiedono la messa punta di linee guida multidisciplinari al fine di fornire un approccio per un accurato monitoraggio del paziente con IDs, tecniche rigorose di impianto, protocolli standardizzati ed una gestione più dinamica ed aggressiva dell'espianto del dispositivo in alcuni pazienti più fragili.

Parole chiave: dolore cronico, dispositivo impiantabile, infezione

Conflitto d'interesse: Nessuno

Riferimento bibliografico:

Sanchis-Lopez N, et al. Medical Device Related Pressure Injury in the Treatment of Chronic Pain: An Early Sign of Explantation in Suspected Infection. *Pain Physician*. 2018; 21 (3): E235-46.

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/info_farmaci

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 Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) ott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) 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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale

responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
