



Newsletter numero 238 dell' 01.08.2018

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

- Efficacia e sicurezza della combinazione di fluticasone propionato più salmeterolo nei bambini asmatici in età prescolare: uno studio osservazionale
- Farmaci per trattare l'ipertensione grave in gravidanza: una metanalisi a rete ed un'analisi sequenziale di studi clinici randomizzati
- Effetti della cannabis in pazienti con dolore cronico non oncologico in trattamento con oppiacei: risultati di uno studio di coorte prospettico della durata di 4 anni
- Effetti avversi nel mondo reale della tossicità da capecitabina nella popolazione adulta
- Efficacia dello zofenopril in combinazione con amlodipina in pazienti con infarto miocardico acuto
- Pazienti psoriasici anziani in trattamento con farmaci biotecnologici: una esperienza italiana
- Sicurezza ed efficacia di nivolumab in pazienti Italiani anziani con carcinoma a cellule renali metastatico arruolati nel Programma di Accesso Allargato (Expanded Access Program - EAP)
- Efficacia clinica dei nutraceutici contenenti curcumina - un'analisi della letteratura
- Efficienza, tollerabilità e sicurezza del dimetil fumarato valutate in due anni nel mondo reale: studio multicentrico italiano

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Confronto d'accuratezza diagnostica dei protocolli di misurazione della pressione sanguigna da ufficio
- Il Trial SiLuDrain: uno studio prospettico randomizzato controllato che compara drenaggio standard con drenaggi lombari impregnati di argento
- Analisi comparativa fra anestesia a base di propofol rispetto a quella inalatoria e successiva sedazione postoperatoria in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca: uno studio prospettico e randomizzato

Efficacia e sicurezza della combinazione di fluticasone propionato più salmeterolo nei bambini asmatici in età prescolare: uno studio osservazionale

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'asma è la malattia cronica più diffusa tra i bambini: circa il 25% dei bambini con asma persistente sviluppa i primi sintomi entro 6 mesi e il 75% entro 3 anni. L'asma è più frequente nei bambini in età prescolare che in qualsiasi altra fascia di età. Fenotipi respiratori distinti sono stati proposti come mezzo di classificazione, sempre allo scopo di prevedere quali bambini trarranno maggior beneficio dal trattamento di mantenimento. I corticosteroidi inalatori (ICS) sono la pietra angolare della gestione dell'asma e hanno dimostrato di essere il trattamento a lungo termine più efficace per questa condizione. Sfortunatamente, i sintomi dell'asma spesso persistono nonostante i pazienti ricevano un adeguato regime di ICS. I beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) sono tra i farmaci che possono essere utilizzati in combinazione con ICS, come alternativa all'aumento della dose di ICS. La combinazione di ICS e LABA ha dimostrato benefici. Tuttavia, la somministrazione di LABA è stata studiata solo in modo incoerente nei bambini di età inferiore agli 11 anni, e mai nei bambini di età inferiore ai 4 anni. Inoltre, l'uso dei LABA è stato controverso nel corso degli anni e associato ad un aumentato rischio di effetti avversi correlati all'asma, come esacerbazioni polmonari pericolose per la vita.

Linee guida recenti sul trattamento dell'asma spostano l'attenzione sul controllo dell'asma, piuttosto che sulla gravità. La maggior parte dei ricercatori sottolinea l'importanza di un approccio individualizzato quando si tratta di asma non adeguatamente controllata.

Sulla base delle osservazioni cliniche a lungo termine, la risposta diretta a ICS (Fluticasone Propionato) con un LABA (Salmeterolo) porta a un buon controllo dell'asma, a una maggiore compliance e successivamente a ridurre il trattamento di mantenimento a ICS.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di un ICS (Fluticasone Propionato, FP) con un LABA (Salmeterolo, SA) nei bambini. Per testare questa ipotesi, sono stati recuperati record medici di una grande coorte di bambini in età prescolare con asma mal controllata in un contesto di vita reale e confrontati con i dati dei controlli storici.

Questo è stato uno studio retrospettivo, osservazionale, individuale, basato sulla documentazione medica di 796 bambini di età inferiore ai 5 anni con asma moderato-grave, che avevano ricevuto la combinazione FP / SA come trattamento cronico in monoterapia per l'asma. Tutti i bambini inclusi nello studio sono stati monitorati nella Clinica per l'asma ambulatoriale dell'Unità di pneumologia pediatrica dell'*Hippokraton General Hospital di Salonico*, un centro di cura terziario. La selezione dei pazienti ha avuto luogo da dicembre 2002 ad aprile 2015.

Questo studio ha incluso 796 bambini (64,2% maschi) di età inferiore ai 5 anni. I criteri di inclusione comprendevano: 1) età inferiore ai 5 anni, 2) una diagnosi di asma moderato-grave e 3) una durata minima del trattamento FP / SA di 3 mesi, cioè i pazienti risultavano eleggibili per lo studio se il trattamento era stato avviato prima del loro quinto compleanno e proseguito per almeno 3 mesi (3 mesi di prescrizioni consecutive).

La dose giornaliera di FP era di 200 µg, somministrata due volte al giorno con 2 soffi di FP / SA 50/25 µg, attraverso un inalatore. Tutti i pazienti hanno usato β2-agonisti a breve durata d'azione per un immediato sollievo dei sintomi quando necessario durante il periodo di studio.

L'*endpoint* del monitoraggio è stato impostato come la fine del trattamento con FP / SA a causa del miglioramento clinico o come il giorno in cui i pazienti hanno compiuto 5 anni, a seconda di quale evento si è verificato per primo. I criteri di esclusione includevano le comorbilità cardiache o altre malattie croniche.

I bambini sono stati seguiti ogni tre o quattro mesi nella clinica per l'asma. L'efficacia è stata valutata in funzione di cambiamenti in: (a) tassi di ospedalizzazione, (b) frequenza di tosse e respiro sibilante, (c) asma indotto dall'attività fisica (EIA) e (d) asma notturna (NA), un anno prima e un anno dopo l'inizio del trattamento. Per quanto riguarda la frequenza dei sintomi, i pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi; meno di 2 episodi di tosse o dispnea per anno, meno di 6 episodi all'anno, meno di 2 episodi a settimana e più di 2 episodi a settimana. La sicurezza

del trattamento è stata valutata registrando eventuali eventi avversi (asma, respiratori, eventi avversi cardiovascolari gravi o altri eventi avversi) verificatisi durante il periodo di studio.

L'età media dei bambini era di 2.87 ± 1.22 anni; Il 64,2% erano maschi. La distribuzione del precedente farmaco che i bambini avevano ricevuto era β 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) (73%), ICS più SABA per necessità (17%), MON plus SABA per necessità (1%) e MON più ICS più SABA per necessità (2%), mentre 57 bambini (7%) non hanno ricevuto alcun trattamento.

La durata media della monoterapia con FP / SA è stata di $12,45 \pm 9,14$ mesi. Dopo l'inizio del trattamento con FP / SA, il tasso annuale di ospedalizzazioni è stato significativamente ridotto dell'89% (prima: 27,13% vs dopo: 3,01%, $p < 0,001$).

In particolare, prima dell'inizio del trattamento con FP / SA, il 59,5% dei pazienti presentava esacerbazioni settimanali e il 34,2% ogni due mesi, mentre, un anno dopo l'inizio del trattamento combinato, il 48,7% dei bambini presentava episodi di dispnea ogni due mesi e il 37,5% due volte all'anno. L'incidenza dell'asma indotta dall'esercizio (EIA) è diminuita del 71% (prima: 36,8% vs. dopo: 10,6%, $p < 0,001$). Allo stesso modo, l'incidenza dell'asma notturna (NA) è diminuita dell'81% (prima: 33,7% vs. dopo: 6,4%, $p < 0,001$).

Per i bambini che hanno ricevuto SABA in precedenza, i tassi di ospedalizzazione sono diminuiti dell'89% (prima: 22,6% vs. dopo: 2,5%, $p < 0,001$), incidenza di EIA ridotta del 73% (prima: 47,2% vs. dopo: 12,8%, $p < 0,001$) e l'incidenza di NA è diminuita dell'83% (prima: 46,7% vs. dopo: 7,9%, $p < 0,001$). Analogamente, per i bambini che avevano ricevuto ICS più SABA, le percentuali di ospedalizzazione sono state ridotte del 96% ($p < 0,001$), l'incidenza di EIA ridotta del 94% ($p < 0,001$) e l'incidenza di NA ridotta dell'83% ($p < 0,001$). Non sono state osservate differenze nei risultati studiati tra i bambini precedentemente sottoposti a trattamento SABA rispetto a ICS più SABA (tutti i valori di $p > 0,48$).

Non sono stati osservati effetti collaterali importanti nei bambini studiati. Solo il 2% dei bambini ha riferito moderata irritabilità e lo 0,6% raucedine della voce.

In questo studio retrospettivo, la combinazione FP / SA è risultata sicura ed efficace nei bambini di età inferiore ai 5 anni. I risultati positivi degli studi recenti dovrebbero servire come incentivo per riesaminare i problemi di sicurezza associati al trattamento combinato ICS / LABA, nonché a considerare l'inclusione dei LABA nelle attuali linee guida per la terapia dell'asma nei bambini in età prescolare.

Parole chiave: Asma, età prescolare, Fluticasone/salmeterolo, Studio osservazionale

Conflitto di interessi: Nessuno

Riferimenti bibliografici:

Hatziagorou E, Kouroukli E, Galogavrou M, Papanikolaou D, Terzi DD, Anagnostopoulou P, Kirvassilis F, Panagiotakos DB, Tsanakas J *Efficacy and safety of the combination fluticasone propionate plus salmeterol in asthmatic preschoolers: An observational study.* *J Asthma.* 2018:1-8. doi: 10.1080/02770903.2018.1474923.

Farmaci per trattare l'ipertensione grave in gravidanza: una metanalisi a rete ed un'analisi sequenziale di studi clinici randomizzati

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

L'ipertensione in gravidanza è definita come una pressione sistolica (SBP) sopra i 140 mmHg e/o una pressione diastolica (DBP) sopra i 90 mmHg; l'ipertensione grave riporta valori di SBP > 160 mmHg con o senza DBP > 110 mmHg. L'ipertensione in gravidanza può essere classificata come: cronica (prima di 20 settimane di gestazione), gestazionale (dopo 20 settimane), o pre-eclampsia (associata a danno d'organo). Le donne con pre-eclampsia hanno un rischio aumentato di insufficienza renale, epatica, ictus e mortalità perinatale. La crisi ipertensiva si verifica nel 1-2% delle donne incinte. La pressione sanguigna (BP) target deve essere inferiore a 140-150 mmHg per la sistolica e inferiore a 90-100 mmHg per la diastolica, nelle donne incinte con ipertensione. Uno studio sugli anti-ipertensivi orali potrebbe essere

condotto per controllare l'ipertensione grave nella gravidanza prima di iniziare la terapia parenterale. Labetalolo, nifedipina e idralazina sono i farmaci più usati per trattare l'ipertensione grave in gravidanza. Nonostante ciò, non vi è un consenso sull'efficacia relativa e sulla sicurezza dei farmaci usati contro l'ipertensione in gravidanza; una *review* Cochrane recente è risultata inconcludente. In questo contesto, una metanalisi a rete può offrire un vantaggio nel comparare gli interventi in assenza di comparazioni testa a testa utilizzando un comparatore comune.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di comparare i farmaci usati per il trattamento dell'ipertensione grave in gravidanza attraverso una metanalisi a rete.

Il protocollo di questa *review* è stato registrato in PROSPERO. PubMed e Cochrane sono stati esaminati con una strategia appropriata. Sono stati inclusi solo gli studi clinici condotti su pazienti con ipertensione grave che esaminavano più di un farmaco. Sono stati esclusi gli studi che paragonavano diverse formulazioni o dosi dello stesso farmaco e che valutavano magnesio solfato endovena, atenololo orale, alfa-metildopa orale. Il numero di pazienti che raggiungevano la BP target è stato l'outcome primario. Gli outcomes secondari sono stati: le dosi richieste e il tempo necessario per raggiungere questa BP, le incidenze di tachicardia materna, le palpitazioni, l'ipotensione materna, il mal di testa, le pulsazioni, uno score di respirazione <7, la morte neonatale e il numero di pazienti con nuova crisi ipertensiva.

La presente metanalisi è stata condotta seguendo le linee guida PRISMA. Il rischio di errore degli studi inclusi è stato determinato utilizzando il rischio di errore secondo Cochrane. È stato determinato l'errore di pubblicazione solo per queste comparazioni, con almeno 5 studi, usando funnel plot e test di regressione di Egger. È stato usato il modello di effetti a random per generare stime di comparazione di trattamento diretto e combinato.

Le stime dirette per qualunque intervento sono state ottenute facendo un pool dei dati ottenuti da studi clinici testa a testa comparando gli stessi interventi. Le stime dei trattamenti combinati sono state ottenute facendo un pool dei dati ottenuti dagli studi testa a testa comparando gli interventi e con le stime indirette tra gli interventi usando un comparatore comune.

L'inconsistenza tra stime dirette e indirette è stata determinata usando le statistiche H dove un valore <3 era considerato minimale, 3-6 modesto e >6 grande. Le analisi di sottogruppo sono state condotte per la pre-eclampsia grave, con diverse soglie di pressione sanguigna iniziale, e con diverse definizioni per le pressioni sanguigne target. L'analisi di sensibilità è stata condotta escludendo gli studi che non riportavano i criteri della pressione sanguigna iniziale dall'analisi complessiva e gli studi che avevano reclutato donne post-parto con ipertensione grave. L'analisi sequenziale dello studio è stata condotta per comparazioni con minimo 5 studi per determinare l'evidenza cumulativa. Una riduzione del rischio relativo del 10% è stata considerata come la differenza clinica nell'outcome primario. MetaXL è stata usata per generare le stime dei pool.

320 articoli sono stati esaminati, di cui 51 inclusi nella *review* sistematica e 46 nella metanalisi. La determinazione del rischio di errore ha rivelato un basso rischio. I seguenti interventi sono stati inclusi nella *review* sistematica: vasodilatatori diretti, simpatolitici, bloccanti dei canali del calcio, prostaglandine, farmaci anti-ipertensivi e combinazioni di farmaci.

32 studi con 3236 partecipanti sono stati inclusi per l'analisi dell'outcome primario. Non sono state osservate differenze significative nella porzione di pazienti che raggiungevano la pressione sanguigna target.

La maggior parte dei farmaci sono stati somministrati per via endovenosa.

Il diazoxide {-15[-20.6, -9.4]}, la nifedipina {-11.8 [-22.3, -1.2]}, nifedipina/celastrolo {-19.3 [-27.4, -11.1]}, nifedipina/vitamina D {-17.1 [-25.7, -9.7]}, nifedipina/resveratrolo {-13.9 [-22.6, -5.2]} e glyceril trinitrato {-33.8 [-36.7, -31]} hanno portato al raggiungimento della BP target più rapidamente che l'idralazina.

Sono stati inclusi pazienti con pre-eclampsia grave. 27 studi sono stati esaminati e non hanno riportato differenze significative nelle stime della comparazione del trattamento combinato tra i vari farmaci. Comunque, la stima di comparazione diretta del labetalolo era significativamente migliore del diazoxide.

Vi erano variazioni negli studi per quanto riguarda la definizione di ipertensione grave.

Gli studi variavano inoltre nella definizione della BP target nei partecipanti allo studio. Nel sottogruppo di studi con BP target <160/100 mmHg, la nifedipina superava l'idralazina, senza riportare differenze tra il trattamento diretto e combinato.

4 studi non riportavano il criterio di BP iniziale per poter reclutare i partecipanti del loro studio. 3 studi reclutavano donne post-parto.

Non sono stati riportati errori di pubblicazione per queste comparazioni: idralazina con labetalolo, nifedipina con idralazina, nifedipina e labetalolo.

Per quanto riguarda l'outcome primario, è stata condotta un'analisi sequenziale tra idralazina e labetalolo, nifedipina e idralazina, nifedipina con labetalolo. Le stime a pool erano simili per l'idralazina e la nifedipina rispetto al labetalolo.

Per quanto riguarda gli outcomes secondari, rispetto all'idralazina, gli altri farmaci consentivano un raggiungimento più veloce della BP target. Erano sufficienti dosi inferiori di nifedipina, rispetto a idralazina, per raggiungere tale valore.

La qualità dell'evidenza mostrata è stata valutata per le comparazioni. È stata osservata una qualità moderata per l'outcome primario, per quanto riguarda le stime a comparazione diretta tra labetalolo e idralazina. Per quanto riguarda le altre comparazioni, la qualità era invece bassa.

I risultati hanno suggerito un'efficacia simile tra la nifedipina, l'idralazina e il labetalolo nel trattamento dell'ipertensione grave in gravidanza. Sono state riportate piccole evidenze nel profilo di sicurezza. L'evidenza è inadeguata per gli altri farmaci.

Parole chiave: ipertensione grave, metanalisi, pressione sanguigna target

Conflitto di interessi: Gli autori non hanno riportato conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Sridharan K, Sequeira RP. *Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: A network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials.* Br J Clin Pharmacol, 2018 [Epub ahead of print]

Effetti della cannabis in pazienti con dolore cronico non oncologico in trattamento con oppiacei: risultati di uno studio di coorte prospettico della durata di 4 anni

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

L'utilizzo di oppiacei soggetti a prescrizione nel trattamento del dolore cronico non oncologico è oggetto di dibattito, in quanto le evidenze circa il profilo di efficacia a lungo termine e di tollerabilità sono ancora limitate. Le alternative agli oppiacei sono, dunque, sempre più considerate; i dati dalla letteratura suggeriscono che i cannabinoidi potrebbero essere efficaci in alcune condizioni di dolore cronico non oncologico. È, inoltre, in corso un acceso dibattito circa i potenziali effetti dei cannabinoidi come "opioid-sparing"; tali farmaci, infatti, sembrerebbero in grado di consentire una riduzione della dose degli oppiacei mantenendo la medesima efficacia analgesica. Ad oggi, tuttavia, i dati a supporto dell'utilizzo dei cannabinoidi sono ancora piuttosto limitati.

Al fine di valutare gli effetti della cannabis sugli outcome clinici di pazienti affetti da dolore cronico non oncologico a cui sono stati prescritti oppiacei, è stato condotto lo studio Pain and Opioids IN Treatment (POINT). Lo studio ha valutato: l'utilizzo di cannabis in un periodo di 4 anni in pazienti con dolore cronico non oncologico a cui sono stati prescritti oppiacei; l'associazione tra quantità di cannabis assunta e dolore, stato depressivo/ansioso e uso di oppiacei; effetti della cannabis sulla gravità del dolore e sull'impatto del dolore sulla qualità della vita; potenziali effetti "opioid-sparing" della cannabis.

Lo studio ha arruolato dall'agosto 2012 all'aprile 2014, tramite farmacie territoriali australiane, pazienti con età ≥ 18 anni, con dolore cronico non oncologico (durata > 3 mesi), in trattamento con oppiacei (inclusi fentanyl, morfina, ossicodone, buprenorfina, metadone e idromorfone) da oltre 6 settimane. Tramite interviste telefoniche e questionari, sono stati

raccolti dati su età, sesso, durata del dolore cronico non oncologico, tipologia di dolore (neuropatico o non neuropatico), consumo di cannabis negli ultimi 12 mesi, numero di giorni di utilizzo di cannabis nell'ultimo mese, stato depressivo o ansioso [valutati tramite le scale Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) e Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale (GAD-7)], dose equivalente giornaliera di morfina assunta per via orale, impatto del dolore sulla qualità del sonno, sulle attività quotidiane, sull'abilità lavorativa e sulle interazioni sociali (tramite la scala Brief Pain Inventory - BPI). L'efficacia della terapia è stata valutata tramite la scala Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ21).

Di 1.873 pazienti eleggibili, 1.514 hanno completato l'intervista al basale (44% di sesso maschile; età mediana: 58 anni, IQR 48-67). I partecipanti, affetti da dolore cronico non oncologico da una mediana di 10 anni (IQR 4,5-20,0), assumevano un forte oppiaceo da una mediana di 4 anni (1,5-10,0). La quantità mediana di morfina assunta per via orale era pari a 75 mg/die (36-150). Al basale, le algie più comunemente riportate erano dolore alla schiena e al collo [N=1.159 pazienti (77%)] e artrite [N=933 (62%)]; 937 pazienti (62%) hanno riferito dolore neuropatico. Utilizzando un campione casuale di 71 farmacie, sono state confrontate le caratteristiche di tutti i pazienti con una prescrizione di oppiacei durante la fase di reclutamento di 6 settimane con l'intera coorte di studio. Tra gli 800 pazienti che hanno registrato l'acquisto di oppiacei nelle suddette farmacie, 418 (52%) erano donne (vs 842 [55%] nella coorte POINT), 58 (7%) di età 18-34 anni (vs 73 [5%]), 438 (55%) di età 35-64 anni (vs 952 [62%]) e 304 (38%) di età \geq 65 anni (vs 489 [33%]). A 500 pazienti (63%) è stato prescritto ossicodone (vs 938 [62%] nella coorte POINT), a 138 (17%) morfina (vs 225 [15%]) ed a 190 (24%) cerotti medicati a base di buprenorfina (vs 332 [21%]). Al basale, 2/5 della coorte ha riferito di non aver mai assunto cannabis, 195 (13%) hanno riferito di aver assunto cannabis negli ultimi 12 mesi e 126 (9%) di aver assunto cannabis nell'ultimo mese. Nel corso dei 4 anni di osservazione, l'uso di cannabis nei 12 mesi precedenti e nel mese precedente è aumentato. Al basale, i partecipanti che avevano assunto cannabis valutavano la sua efficacia come "media" (punteggio: 6,5/10). Ai follow-up di 3 e 4 anni, ai partecipanti che avevano usato cannabis nel mese precedente è stato chiesto se ciò avesse influenzato l'utilizzo di oppiacei; la maggior parte dei pazienti (103/132 pazienti [78%] al follow-up a 3 anni, 105/151 pazienti [70%] al follow-up a 4 anni) ha riferito che la cannabis non ha avuto alcun effetto sull'uso di oppiacei. Ai follow-up a 3 e 4 anni, rispettivamente, 29/132 pazienti (22%) e 46/151 pazienti (30%) hanno riferito di aver ridotto l'assunzione di oppiacei quando assumevano cannabis. Non sono state riscontrate differenze per quel che concerne l'età, sesso, gravità del dolore o impatto dello stesso sulla vita, né nella dose equivalente di morfina assunta per via orale tra i consumatori di cannabis che hanno ridotto il consumo di oppiacei e coloro che non hanno ridotto il consumo di oppiacei. Ai follow-up a 3 e 4 anni, la cannabis era utilizzata per alleviare il dolore (142/174 pazienti [83%] e 157/190 [83%]), alleviare la sofferenza correlata al dolore (118/174 [68%] e 140/192 [73%]), migliorare il sonno (116/174 [67%] e 122/190 [64%]) e per indurre uno stato di rilassamento generale (126/175 [72%] e 124/192 [65%]). Ai follow-up a 3 e 4 anni, i motivi più frequentemente riportati per la sospensione della terapia a base di cannabis sono stati la comparsa di eventi avversi (46/166 [28%] e 31/134 [23%]), preoccupazioni di natura legale (43/166 [26%] e 24/134 [18%]), difficoltà di accesso alla cannabis (30/166 [18%] e 27/134 [20%]) e inefficacia (37/166 [22%] e 16/134 [12%]). Con poche eccezioni, ad ogni follow-up, i pazienti che utilizzavano cannabis hanno riferito una maggiore gravità del dolore e impatto dello stesso sulla vita, inferiore efficacia e livelli più elevati di disturbo d'ansia generalizzato rispetto a coloro che non assumevano cannabis. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra l'uso di cannabis e riduzione della dose equivalente di morfina per via orale.

In conclusione, l'uso di cannabis nella coorte inclusa nel presente studio è risultato comune, soprattutto in pazienti con dolore grave, disturbo di ansia generalizzato e significativo impatto del dolore sulla vita. La sospensione dell'uso di cannabis è stata primariamente dettata dalla comparsa di eventi avversi, mancanza di efficacia, difficoltà di accesso o preoccupazioni di ordine legale. Non è stata rilevata alcuna associazione tra l'uso di cannabis e la riduzione della dose equivalente di morfina assunta per via orale.

I dati del presente studio, così come quelli provenienti da altri studi pubblicati nella letteratura scientifica, suggeriscono che vi è un crescente interesse della comunità circa l'uso di cannabis

per il trattamento del dolore. Poiché in Australia la regolamentazione circa l'uso di medicinali a base di cannabis e cannabinoidi risale soltanto all'ottobre 2016, il presente studio ha incluso pazienti che hanno assunto cannabis per lo più in modo illecito. A causa dell'illegalità della cannabis durante il periodo di studio, è possibile che l'uso della stessa sia stato sottostimato. Pertanto, la disponibilità di cannabinoidi per l'uso nella normale pratica clinica potrebbe aumentare l'utilizzo di tali farmaci tra le persone che soffrono di dolore cronico non oncologico in Australia. Occorrerebbe, pertanto, promuovere ulteriormente lo studio degli effetti della cannabis sul dolore al fine di individuare la tipologia di pazienti con dolore cronico non oncologico che potrebbe meglio beneficiare dell'uso di cannabinoidi.

Riferimento bibliografico: Campbell G, Hall WD, Peacock A, Lintzeris N, Bruno R, Larance B, Nielsen S, Cohen M, Chan G, Mattick RP, Blyth F, Shanahan M, Dobbins T, Farrell M, Degenhardt L. Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2018 Jul;3(7):e341-e350. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30110-5. PubMed PMID: 29976328.

Parole chiave: dolore cronico non oncologico, oppiacei, cannabis, studio di coorte prospettico.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Effetti avversi nel mondo reale della tossicità da capecitabina nella popolazione adulta

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Attualmente la maggior parte dei malati di cancro ha un'età superiore ai 70 anni e riceve spesso terapie curative o palliative. Numerosi studi clinici sui trattamenti sistemici per la cura del cancro hanno escluso o poco rappresentato i pazienti anziani; ad esempio circa il 50% dei pazienti con cancro del colon ha un'età pari o superiore ai 70 anni ma rappresenta solo il 16% dei pazienti che partecipano ai trials clinici. Poiché i dati relativi ai pazienti sono pochi è molto difficile dare indicazioni sulla chemioterapia adiuvante per pazienti di età superiore ai 70 anni.

La capecitabina è un chemioterapico per uso orale approvato nel 2001, con efficacia comprovata frequentemente usato nei regimi terapeutici curativi e palliativi del cancro del colon, del cancro gastrico e del cancro del seno. Il suo utilizzo è aumentato poiché i pazienti preferiscono la somministrazione orale della capecitabina rispetto alla somministrazione i.v. del 5-fluorouracile/FA che ha comparabile efficacia; tuttavia gli effetti avversi di questi due trattamenti sono diversi. L'incidenza degli affetti avversi come diarrea, stomatiti, nausea e neutropenia era minore nei pazienti trattati con capecitabina rispetto al 5-fluorouracile con eccezione della sindrome mano-piede (HFS) che risultava essere superiore. In numerosi studi erano tuttavia riportati un livello superiore di eventi avversi associato con l'uso di capecitabina. L'impatto di questi eventi avversi sulla qualità della vita, la compliance, e gli esiti della malattia negli anziani è largamente sconosciuto.

Scopo di questo studio retrospettivo osservazionale è stato quello di valutare gli effetti avversi nel mondo reale dell'utilizzo di capecitabina nei pazienti anziani.

Sono stati identificati retrospettivamente pazienti cui era stata prescritta capecitabina tra il gennaio 2007 e il dicembre 2013 e i cui dati erano conservati nei files del dipartimento di oncologia del Radboud University Medical Center (electronic patient database). Sono stati raccolti i dati del dosaggio di chemioterapici, gli eventi avversi e le caratteristiche dei pazienti. In questo studio veniva utilizzato solo Xeloda®. Gli outcomes primari erano l'incidenza e la severità della tossicità correlata a capecitabina. Gli outcomes secondari erano gli aggiustamenti delle dosi e le motivazioni per cui erano effettuate. La tossicità e la severità del HFS e della diarrea erano classificate in base ai criteri del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0. Gli effetti degli eventi avversi nel ciclo 1 erano valutati prima di iniziare il ciclo 2 e si continuava in questo modo per i cicli successivi. Gli eventi avversi erano divisi in due gruppi: nessuno o lievi eventi avversi (grado 0 o 1), e eventi avversi

gravi o gravissimi (grado 2-4). I pazienti erano ancora divisi in due gruppi in base all'età: 70 anni o meno, e più di 70 anni. In totale erano identificati 149 pazienti. Sono stati esclusi 17 pazienti con dati incompleti o per eventi avversi. Sono rimasti pertanto 132 pazienti (89%), di questi 77 erano uomini e 55 donne. L'età dei pazienti variava tra i 47 e gli 87 anni all'inizio del trattamento con capecitabina. I pazienti con età superiore ai 70 anni manifestavano eventi avversi più gravi rispetto ai pazienti giovani. La tossicità da sindrome mano-piede di grado 2-3 si manifestava in circa il 20.2% dei pazienti con età inferiore ai 70 anni e dal 34.9% dei pazienti con più di 70 anni ($p = 0.059$). Diarrea di grado 2, 3, o 4 si manifestava nel 17.4% dei pazienti con età inferiore ai 70 anni e per il 31.7% dei pazienti con età superiore ai 70 anni ($p = 0.044$). Il dosaggio veniva aggiustato per 27/69 pazienti nel gruppo più giovane e per 52/63 pazienti del gruppo dei più anziani ($p = 0.001$). Le principali ragioni per questi aggiustamenti di dose erano HFS, diarrea, mielodepressione e disfunzione renale.

Conclusione: Questo studio dimostra che i dati per la tossicità e l'aggiustamento del dosaggio possono variare tra la pratica quotidiana e gli studi clinici di registrazione e che gli aggiustamenti di dosaggio possono essere basati sia su criteri clinici che soggettivi a causa del manifestarsi di tossicità. E' necessario uno studio prospettico di follow-up sui pazienti anziani che utilizzano capecitabina per valutare il bilancio ottimale tra efficacia ed eventi avversi.

Riferimento bibliografico: Real-World Adverse Effects of Capecitabine Toxicity in an Elderly Population, Michiel W. H. van Beek, Monique Roukens, Wilco C. H. Jacobs, Johanna N. H. Timmer-Bonte, Cees Kramers. *Drugs - Real World Outcomes*, <https://doi.org/10.1007/s40801-018-0138-9>

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

Efficacia dello zofenopril in combinazione con amlodipina in pazienti con infarto miocardico acuto

A cura del Dott Domenico Motola

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono una delle principali cause di morbidità e mortalità nella popolazione generale. La prevalenza di molti fattori di rischio, tra cui diabete e obesità, è progressivamente aumentata e le misure per prevenire le malattie cardiovascolari sono ora obbligatorie. Nel 2016, la Società europea di Cardiologia ha pubblicato linee guida specifiche sulla prevenzione delle CVD, definite come un insieme coordinato di azioni, individuali o collettive, che mirano a eliminare o ridurre al minimo l'impatto delle malattie cardiovascolari e le loro disabilità correlate. Secondo queste linee guida, i pazienti con pregresso infarto miocardico acuto (AMI), sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica e altra rivascolarizzazione arteriosa, ictus e attacco ischemico transitorio sono ad alto rischio di CVD e spesso richiedono trattamenti farmacologici, in combinazione con i cambiamenti delle abitudini di vita. Sulla base dei risultati degli studi clinici, le combinazioni più razionali per la gestione a lungo termine dei pazienti post-IMA includono un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS), un CCB e un diuretico, a dosi appropriate. Evidenze cliniche hanno dimostrato che il blocco dei canali del calcio e il sistema RAS fornisce una maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto alla monoterapia, migliorando la funzione endoteliale, l'infiammazione, il rimodellamento ventricolare e la funzione renale. Il trattamento concomitante con ACE inibitori e amlodipina è stato profondamente studiato e molte combinazioni sono attualmente disponibili in compresse a dose fissa. Tuttavia, sono ancora limitate le evidenze sull'uso combinato di zofenopril e amlodipina. Lo zofenopril è un ACE inibitore lipofilo di lunga durata con alta potenza e significativa selettività tissutale.

Obiettivi

Valutare se la somministrazione concomitante di amlodipina possa influenzare l'efficacia dello zofenopril e altri ACE inibitori nel ridurre gli eventi cardiovascolari dopo infarto miocardico acuto.

Disegno dello studio

Studio retrospettivo eseguito su dati individuali dei pazienti da 4 grandi studi clinici randomizzati (SMILE) per stimare la mortalità e la morbilità a un anno in pazienti che hanno ricevuto una combinazione di farmaci tra cui amlodipina (AML +) rispetto a quelli che non hanno ricevuto amlodipina (AML-). I quattro studi SMILE sono stati studi in doppio cieco, randomizzati, a gruppi paralleli che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di zofenopril con placebo (SMILE-1 e 3), lisinopril (SMILE-2) o ramipril (SMILE-4) dopo IMA. Ogni studio aveva criteri di inclusione specifici. I pazienti randomizzati hanno ricevuto zofenopril o un comparatore in aggiunta alla terapia standard raccomandata per l'IMA. Il dosaggio iniziale di zofenopril è stato di 7,5 mg due volte al giorno nei giorni 1 e 2, raddoppiati nei giorni 3 e 4 (15 mg due volte al giorno) fino a 30 mg due volte dal giorno 5. Una simile titolazione della dose è stata applicata a lisinopril (fino a 10 mg al giorno) e ramipril (fino a 5 mg due volte al giorno).

End-point

L'endpoint primario di questa analisi post-hoc è stato l'evento combinato di morte CV e/o ricovero per cause CV durante il trattamento con zofenopril, altri ACE inibitori o placebo con o senza amlodipina. Il ricovero in ospedale per cause CV è stato definito in base ai vari studi come ospedalizzazione conseguente a insufficienza cardiaca congestizia, IMA, angina, declino in LVEF, rivascolarizzazione, evento cerebrovascolare, deterioramento della funzione renale. È stato valutato anche l'effetto dei trattamenti sulla pressione sanguigna, confrontando le variazioni della pressione arteriosa dal basale alla fine dello studio. È stato calcolato l'hazard ratio (HR) con intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%). È stata eseguita una regressione logistica in cui l'evento combinato di morte CV o ospedalizzazione era la variabile dipendente, mentre età, genere, trattamento e trattamento concomitante con amlodipina erano variabili indipendenti. Sono stati effettuati aggiustamenti per sesso, età (<65 anni vs. ≥65 anni), sindrome metabolica (assente o presente) e trattamenti concomitanti (farmaci ipolipemizzanti e beta-bloccanti).

Risultati

Dei 3488 pazienti inclusi nell'analisi, 882 (25,3%) pazienti sono stati trattati con placebo, 1742 (49,9%) con zofenopril e 864 (24,8%) con altri ACE inibitori; 303 pazienti (8,7%) hanno ricevuto una combinazione di amlodipina (AML +) in una delle seguenti somministrazioni: 2,5 mg/die (6,9%), 5,0 mg/die (23,8%), 10 mg/die (36,6%), 20 mg/die (19,8%), altra dose non riportata (12,9%). Nella popolazione in studio, i pazienti con AML + erano più anziani ($p = 0,009$), più frequentemente donne ($p = 0,015$), con pressione arteriosa più elevata ($p < 0,001$), ed erano più frequentemente affetti da sindrome metabolica ($p = 0,038$) rispetto ai controlli. Il follow-up medio è stato significativamente più lungo nel gruppo AML + (7,9 vs 7,0 mesi, $p = 0,003$). Nella popolazione generale, la proporzione di pazienti deceduti o ricoverati almeno una volta per cause CV durante il periodo di studio è stata significativamente inferiore ($p = 0,014$, analisi di regressione logistica) nel gruppo AML + (12,9% vs 18,6% AML-). La sopravvivenza cumulativa senza eventi CV è stata più alta nei pazienti trattati con una combinazione comprendente amlodipina [HR: 0,66; IC 95% 0,44, 0,98; $p=0.039$]. Tra i pazienti che hanno ricevuto ACE inibitori, il trattamento concomitante con AML ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con eventi CV (12,3% vs 18,2% AML-, $p = 0,031$), mentre non ha raggiunto significato statistico nei pazienti trattati con placebo (AML +: 14,3% vs AML-: 19,7%, $p = 0,140$). Il rischio ad 1 anno di eventi CV è stato significativamente inferiore con zofenopril rispetto a placebo [HR e IC 95%: 0,78 (0,63, 0,97); $p = 0.026$]. Tra i pazienti che hanno ricevuto ACE inibitori, la combinazione di zofenopril più amlodipina ha ridotto il rischio a 1 anno di esiti CV maggiori del 24% rispetto alla combinazione di amlodipina con altri ACE inibitori [HR e IC 95%: 0,76 (0,61 - 0,94); $p = 0,013$].

Discussione

Questa analisi post-hoc evidenzia i potenziali vantaggi derivanti dalla combinazione di zofenopril e amlodipina nel trattamento dei pazienti post-infartuati. Sia nella popolazione generale che nei pazienti trattati con qualsiasi ACE inibitore, l'uso concomitante di amlodipina ha ridotto la percentuale di morbilità e mortalità cardiovascolare. Quando il confronto era limitato ai pazienti che assumevano ACE inibitori, escludendo quindi i pazienti trattati con placebo, lo zofenopril in combinazione con amlodipina è risultato superiore agli altri ACE inibitori (lisinopril e ramipril) nel ridurre il rischio CV a 1 anno. La combinazione di farmaci antipertensivi con meccanismi d'azione complementari è la strategia raccomandata per

raggiungere il controllo della pressione arteriosa nei pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, come i pazienti dopo IMA. Questi risultati sui pazienti degli studi clinici SMILE sono coerenti con la precedente esperienza clinica riguardante la combinazione di amlodipina e ACE inibitori. In questa analisi, i pazienti con AML + avevano una pressione sanguigna più alta e una maggiore incidenza di sindrome metabolica, pertanto, presentavano ulteriori fattori di rischio che potevano influenzare la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Numerose evidenze dimostrano che la sindrome metabolica ha un impatto importante sugli esiti dell'infarto miocardico acuto. La presenza di sindrome metabolica è stata associata a un più alto tasso di mortalità cardiovascolare, a un peggioramento dell'esito ospedaliero e ad un aumentato rischio di insufficienza cardiaca e shock cardiogeno. Nei pazienti con NSTEMI con angina instabile, la sindrome metabolica ha aumentato il rischio a 3 anni di mortalità per CV di 3,4 volte.

I benefici dello zofenopril sui pazienti reclutati nello studio SMILE 1 con la sindrome metabolica era indipendente dalla riduzione della pressione arteriosa, suggerendo così che il meccanismo con il quale lo zofenopril può influenzare la prognosi dei pazienti con sindrome metabolica andava oltre il suo effetto emodinamico. L'amlodipina ha un effetto pleiotropico sulla funzione delle cellule endoteliali, aumentando il rilascio di ossido nitrico nelle arterie, nel tessuto cardiaco favorendo la vasodilatazione attraverso la regolazione di sistema di eccitazione-contrazione nelle cellule muscolari lisce e riduzione dello stress ossidativo. Questi effetti dell'amlodipina sulla funzione endoteliale possono essere sinergici con le proprietà cardioprotettive dello zofenopril che favoriscono principalmente la produzione di ossido nitrico, attenuano lo sviluppo e l'inibizione della lesione aterosclerotica e riducono l'ipertrofia cardiaca. È interessante notare che i pazienti trattati con zofenopril più amlodipina hanno mostrato simili cambiamenti della pressione sanguigna rispetto ai pazienti trattati con altri ACE inibitori e amlodipina. Tuttavia, l'entità della riduzione del rischio CV a 1 anno è risultata maggiore quando è stata impiegata una combinazione con amlodipina e zofenopril supportando l'ipotesi di una cardioprotezione superiore con zofenopril.

In conclusione, la somministrazione concomitante di zofenopril e amlodipina ha dimostrato di essere favorevole nel ridurre il rischio CV a 1 anno e di prevenire la morbilità e la mortalità cardiovascolare dopo l'IMA. Ulteriori studi prospettici e controllati dovrebbero approfondire meglio il possibile meccanismo sinergico tra zofenopril e amlodipina nella prevenzione del rischio CV dopo IMA, specialmente nella popolazione con disturbi metabolici che presenta un rischio aggiuntivo.

Parole chiave

IMA, zofenopril, amlodipina.

Conflitti d'interesse

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

Riferimento bibliografico

Claudio Borghi, Stefano Omboni, Giorgio Reggiardo, Stefano Bacchelli, Daniela Degli Esposti, Ettore Ambrosioni & on behalf of the SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) Working Project. Efficacy of zofenopril in combination with amlodipine in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual patient data analysis of four randomized, double-blind, controlled, prospective studies. Current Medical Research and Opinion 2018, DOI: 10.1080/03007995.2018.1496076.

Pazienti psoriasici anziani in trattamento con farmaci biotecnologici: una esperienza italiana

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il numero di pazienti anziani con psoriasi è in continua crescita nei Paesi occidentali. È noto che gli anziani soffrono di un certo numero di comorbidità che comportano prescrizioni multiple e un aumentato rischio di effetti avversi.

Obiettivo di questo studio è valutare efficacia ed effetti avversi dei farmaci biotecnologici prescritti in Italia a pazienti anziani con psoriasi.

Questo studio multicentrico retrospettivo ha arruolato pazienti anziani (con 65 anni o più) con psoriasi a placche o artrite psoriasica e in trattamento con farmaci biotecnologici (principalmente Adalimumab [31,2%], Ustekinumab [28,9%], Etanercept [20,3%] e Secukinumab [15%]). L'arruolamento è avvenuto in unità di dermatologia di 5 centri ospedalieri italiani. Sono stati raccolti dati relativi a sesso, età, peso, altezza, data di diagnosi della psoriasi e comorbidità.

L'efficacia dei farmaci biotecnologici è stata valutata usando l'indice PASI (psoriasis area and severity index) prima dell'inizio del trattamento (settimana 0) e dopo 16, 28 e 52 settimane dall'inizio del trattamento. Ad ogni visita è stata anche valutata la riduzione dell'indice PASI del 75%, 90% e 100% (PASI75, PASI90 e PASI100).

Il profilo di sicurezza dei trattamenti è stato accertato ad ogni visita tramite la valutazione della loro gravità, dei parametri di laboratorio, i segni vitali e l'esame fisico.

Sono stati arruolati 266 pazienti psoriasici, il 62% dei quali maschi, con una età media di $72,3 \pm 5,7$ anni (range 65-85). Le principali comorbidità riguardavano il sistema cardiovascolare (118 pazienti) e problemi di natura metabolica (109 pazienti). La durata media della psoriasi è risultata essere di circa 26 anni con una deviazione standard di circa 15 anni. Il PASI è risultato uguale a $16,5 \pm 7,1$ alla visita di baseline. La durata media del trattamento con farmaci biotecnologici era di 44 ± 39 mesi (range 1-120 mesi). Per meno della metà dei pazienti (111 pazienti) il farmaco biotecnologico utilizzato era il primo prescritto, per quasi la metà (128 pazienti) il secondo prescritto. Sei pazienti assumevano anche metotressato, 2 pazienti assumevano steroidi e 1 ciclosporina. La maggior parte dei pazienti erano stati trattati con metotressato prima di iniziare il trattamento con farmaci biotecnologici.

Il punteggio PASI è passato da $16,5 \pm 7,1$ (baseline) a $3,7 \pm 8$ alla settimana 16, $1,6 \pm 2,1$ alla settimana 28, $1,2 \pm 2,1$ alla settimana 52. A questa settimana circa il 40% dei pazienti aveva raggiunto un PASI100, circa il 50% dei pazienti aveva raggiunto un PASI90 e più del 60% dei pazienti aveva raggiunto un PASI75. I pazienti che hanno sospeso il trattamento sono stati il 3%, 5% e 9% dopo 16, 28 e 52 settimane, rispettivamente.

Tra i 266 pazienti sono stati osservati 25 effetti avversi (9,4%). Di questi, 12 pazienti hanno sofferto di infezioni (4 infezioni respiratorie, 3 infezioni del tratto urinario, 2 candidiasi mucocutanee, 2 infezioni da herpes-zoster e 1 caso di erisipela) e 4 hanno manifestato un tumore (3 pazienti con tumore cutaneo non-melanoma e 1 paziente con tumore delle corde vocali). Inoltre, 2 pazienti hanno avuto litiasi e altri 7 pazienti effetti avversi lievi.

Gli autori affermano che lo studio dimostra che tutti i biologici hanno una grande efficacia negli anziani con psoriasi. Nonostante gli anziani siano potenzialmente più a rischio di avere effetti avversi, in questo gruppo di pazienti non si sono osservati effetti avversi gravi e la frequenza dei tumori è stata bassa.

Questo studio dimostra che tutti i farmaci biotecnologici hanno una grande efficacia nel trattamento dei pazienti psoriasici anziani. Considerata la bassa incidenza di effetti avversi, lo studio suggerisce che l'età non deve essere considerata un limite nella prescrizione dei farmaci biotecnologici a questi pazienti.

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

Parole chiave: psoriasi, terapie con farmaci biotecnologici, studio retrospettivo multicentrico

Riferimenti bibliografici

Ricceri F et al. Elderly psoriatic patients under biological therapies: an Italian experience J Eur Acad Dermatol Venereol. Pubblicato on line il 15 giugno 2018. Doi: 10.1111/jdv.15139.

Sicurezza ed efficacia di nivolumab in pazienti Italiani anziani con carcinoma a cellule renali metastatico arruolati nel Programma di Accesso Allargato (Expanded Access Program - EAP)

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'incidenza delle neoplasie nella popolazione anziana continua ad aumentare e, tra queste, anche il carcinoma a cellule renali (CCR); circa la metà dei CCR di nuova diagnosi riguarda soggetti di età maggiore di 65 anni. Il nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano, che si lega al recettore morte programmata 1 (programmed death-1; PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. Nivolumab è stato approvato nel 2015 dalla Food and Drug Administration per il trattamento del carcinoma renale metastatico sulla base dei risultati del trial di fase III CheckMate-025 che ha confrontato l'anticorpo monoclonale vs l'everolimus. In particolare, i pazienti sono stati trattati con 3 mg/kg di nivolumab ev ogni 2 settimane (n = 406) o con 10 mg/die di everolimus per os (n = 397). I risultati dello studio hanno dimostrato un miglior tasso di risposta obiettiva (objective response rate ORR) per il nivolumab (26% vs 5%) e una riduzione dell'evento morte del 26% rispetto all'everolimus in pazienti con CCR metastatico (CCRM) precedentemente trattati. Il tasso di sopravvivenza (overall survival-OS) è stato di 25,8 mesi con nivolumab rispetto a 19,7 mesi con everolimus (HR, 0.74; 95% IC, 0.63±0.88; P = .0005). I risultati promettenti del CheckMate-025 trial sono stati, poi, confermati nel "mondo reale" nell'ambito di un programma di accesso allargato Italiano (Expanded Access Program, EAP) al nivolumab. In particolare, sono stati arruolati 389 pazienti nell'EAP e il tasso di risposta generale è risultato pari al 17%; con una mediana di follow-up pari a 7 mesi (minimo 1, massimo 16 mesi) il tasso di sopravvivenza a 6 e a 9 mesi è risultato rispettivamente del 83% e del 77%. I tassi di risposta e sopravvivenza sono risultati sovrapponibili a prescindere dall'età dei pazienti, dalla presenza di metastasi ossee o cerebrali e dal numero di trattamenti precedenti.

Poiché la popolazione anziana è quella in cui si osserva un'elevata incidenza di neoplasie, ma continua ad essere poco rappresentata negli studi registrativi, è stata quindi condotta un'analisi al fine di valutare il profilo di efficacia e sicurezza di nivolumab nei soggetti di età ≥ 70 e ≥ 75 anni arruolati nella coorte italiana dell'EAP e che rappresentano rispettivamente l'8% e il 19% dei pazienti.

A tale scopo sono stati selezionati pazienti di età ≥ 18 anni, esame istologico positivo per CCR metastatico o avanzato ed almeno un trattamento farmacologico precedente (es.: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, tivozanib, bevacizumab, inibitori mTOR). All'arruolamento tutti i pazienti presentavano un performance status valutato con l'indice o scala di Karnofsky* pari al 70%. Sono stati esclusi pazienti con metastasi a livello del sistema nervoso centrale, condizione che richiede il trattamento con farmaci steroidei, precedente terapia con farmaci attivi sulla stimolazione delle cellule T o sui checkpoint immunitari (es.: anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4), concomitanza di altra neoplasia o patologia autoimmune. Nivolumab è stato somministrato alla dose di 3mg/Kg per via endovenosa (con infusione lenta, circa 60 minuti) ogni 2 settimane per un massimo di 24 mesi o fino all'insorgenza di fenomeni di tossicità grave oppure in caso di chiara progressione della patologia così come nei casi di sospensione del consenso informato. Il trattamento farmacologico oltre la progressione della patologia era consentito solo in determinate circostanze definite dal protocollo, ovvero in caso di benefici clinici verificati dallo sperimentatore e progressione lenta della malattia, gravi eventi avversi correlati al nivolumab, performance status stabile e nessun ritardo di interventi imminenti per prevenire gravi complicazioni da progressione della malattia (ad es. metastasi al SNC). Il paziente aveva firmato il consenso informato prima di ricevere il trattamento aggiuntivo con nivolumab. L'esame radiografico è stato effettuato al basale per verificare un'eventuale riduzione della massa tumorale o un'ulteriore progressione della patologia. La valutazione del beneficio del trattamento farmacologico è stata bilanciata dal giudizio oggettivo del medico in termini di

stato di salute del paziente. Durante il programma era vietato l'utilizzo dei seguenti farmaci (tranne nei casi in cui fossero, invece, necessari per trattare eventuali eventi avversi correlati alla terapia farmacologica): immunosoppressori, corticosteroidi somministrati per via sistemica alla dose > 10 mg; la resezione chirurgica delle lesioni era, invece, consentita come da protocollo. Sulla base del giudizio clinico e a seconda dei casi, è stato previsto anche l'utilizzo di interventi terapeutici di supporto per il trattamento dei sintomi associati alla patologia. L'utilizzo di vaccini vivi è stato evitato durante il periodo di studio. È stato, inoltre, previsto un breve corso sull'utilizzo dei corticosteroidi per profilassi (ad esempio per la gestione di reazioni avverse di tipo allergico da mezzi di contrasto) o per il trattamento di condizioni non di tipo autoimmune (ad esempio reazioni di ipersensibilità ritardata da mezzi di contrasto). Infine, in caso di dolore osseo da metastasi pre-esistenti è stato consentito anche l'utilizzo di radioterapia palliativa. Tale analisi ha valutato la tollerabilità e l'efficacia di nivolumab in pazienti Italiani anziani (≥ 70 e ≥ 75 anni) con CCR avanzato precedentemente trattati, arruolati nell'ambito del programma di accesso allargato e trattati con ≥ 1 dose di nivolumab. L'insorgenza di eventi avversi è stata monitorata durante il programma. Gli eventi avversi sono stati registrati mediante l'utilizzo del Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0. dell'Istituto Nazionale dei tumori. Sono stati valutati il tasso di risposta obiettiva (Objective response rate -ORR), la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival-PFS) e la sopravvivenza globale (overall survival-OS).

In totale, sono stati arruolati 389 pazienti nella coorte italiana nell'ambito dell'EAP tra agosto 2015 e aprile 2016 e trattati con nivolumab. Il follow-up mediano è stato di 11,9 mesi (intervallo $1 \pm 24,7$). La dose mediana di nivolumab è stata di 13 mg (intervallo, 1 ± 49). Dei 389 pazienti, 125 (32%) avevano almeno 70 anni di età e 70 (18%) 75 anni. I pazienti avevano un'età mediana di 65 anni e il polmone è risultata la sede con presenza di metastasi più frequente, con una percentuale maggiore nei pazienti con età ≥ 70 anni (73%) rispetto a quelli più anziani (≥ 75 anni) (69%). La maggior parte dei pazienti presentavano un ECOG performance status 0-1 nei tre sottogruppi e aveva ricevuto 2 o più trattamenti farmacologici antiangiogenetici precedenti: il 79% in tutta la popolazione, il 72% nei soggetti di età ≥ 70 anni e il 69% in quelli più anziani (≥ 75 anni). L'ORR è risultato pari al 23% considerando tutta la popolazione, 27% per soggetti di età ≥ 70 anni e 28% in quelli più anziani (≥ 75 anni), mentre la patologia è risultata stabile rispettivamente nel 32%, 35% e 34%. L'OS nella popolazione totale, espressa in percentuale, è risultata dell'80,2% al 6° mese, 64,1% al 12° e 21,8% al 18°; nei pazienti di età ≥ 70 anni, 87,2% al 6° mese, 77,8% al 12° e 23,2% al 18°; infine, nei pazienti di età ≥ 75 anni, 83,6% al 6° mese, 77,7% al 12° e 22,8% al 18°. In 127 (33%) pazienti su 389 è insorto un evento avverso di qualsiasi grado correlato al farmaco, nel 37% nel gruppo con età ≥ 70 e nel 40% nei soggetti più anziani. In base al grado, gli eventi avversi di grado 3 o 4 sono insorti in 27 soggetti (7%), in 6 pazienti (5%) nel gruppo ≥ 70 anni e in 3 (4%) in quello ≥ 75 anni. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati senso di fatica (13%, 17% e 19% rispettivamente per la popolazione totale, soggetti con età ≥ 70 e quelli ≥ 75), tossicità a livello cutaneo e delle mucose (rispettivamente 10%, 9% and 11%) e gastrointestinale (rispettivamente 9%, 10% and 13%). Rispetto al grado di gravità, il senso di affaticamento e astenia sono risultati gli eventi avversi più frequentemente osservati di grado 3-4. L'interruzione della terapia nei soggetti anziani e molto anziani è risultata sovrapponibile a quanto osservato nella popolazione generale (rispettivamente 70%, 71% e 72%). La sospensione del trattamento dovuta all'insorgenza di eventi avversi associati al trattamento con nivolumab è risultata simile per la popolazione generale e i pazienti di età ≥ 70 anni, leggermente più frequente, invece, nei soggetti più anziani (età ≥ 75) dove è risultata pari al 12%, rispetto all'8% negli altri due gruppi.

Oggi il carcinoma a cellule renali avanzato può essere trattato con diverse strategie farmacologiche. I programmi di accesso allargato rappresentano una soluzione pratica in grado di garantire l'accesso precoce ai trattamenti farmacologici non ancora approvati, ma anche di testarli in popolazioni in genere escluse dagli studi registrativi e in condizioni di reale pratica clinica. I risultati di questo studio, peraltro il primo ad aver valutato il nivolumab in termini di efficacia e tollerabilità in pazienti anziani, hanno evidenziato che tale strategia farmacologica può apportare dei benefici clinici anche in questa particolare sottopopolazione.

Note: *La scala di Karnofsky (nome originale Karnofsky performance status scale) è una scala di valutazione sanitaria dei pazienti calcolata tenendo conto della qualità della vita del paziente attraverso la valutazione di tre parametri: i) limitazione dell'attività, ii) cura di se stessi e iii) autodeterminazione. Il punteggio della scala è espresso in percentuale ed è compreso tra 0 a 100 (0 è il punteggio peggiore). La scala ha come scopo quello di stimare la prognosi, definire lo scopo delle terapie e determinarne la pianificazione. La valutazione dello stato di salute finale del paziente è necessaria affinché si possa decidere la migliore cura possibile nei vari stadi di malattia (guarigione, prolungamento della vita, restituzione funzionale, palliazione).

Parole chiave: nivolumab, carcinoma a cellule renali avanzato, anziani

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse

Riferimento bibliografico: Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Lo Re G, Berruti A, Defferrari C, Spada M, Masini C, Santini D, Ciuffreda L, Ruggeri EM, Bengala C, Livi L, Fagnani D, Bonetti A, Giustini L, Hamzaj A, Procopio G, Caserta C, Sabbatini R. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLoS One. 2018 Jul 6;13(7):e0199642. doi: 10.1371/journal.pone.0199642. eCollection 2018. PubMed PMID: 29979712.

Efficacia clinica dei nutraceutici contenenti curcumina – un'analisi della letteratura A cura della Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL Farmacognosia e Fitoterapia)

Curcuma longa è una pianta perenne tropicale e subtropicale, ampiamente usata nella medicina popolare indiana per il trattamento di disturbi gastrointestinali, problemi ginecologici e affezioni della pelle. Dal 1937, anno della prima pubblicazione su Lancet, ad oggi sono stati completati circa 1200 trial clinici e pubblicate diverse review sistematiche e meta-analisi; tuttavia l'assenza di regolamentazioni sulla qualità metodologica degli studi rende spesso di difficile interpretazione l'efficacia dei numerosi prodotti presenti sul mercato, creando così una visione piuttosto nebulosa.

Gli autori di questo lavoro hanno preso in considerazione 22 review sistematiche pubblicate tra il 2003 ed il 2017, e inizialmente le hanno analizzate sulla base della qualità, utilizzando come strumenti di misurazione l'AMSTAR score ed il OQAQ score. Da questa prima disamina emerge che la qualità degli studi clinici non è sempre elevata, per la maggior parte appare intermedia e solo in pochi casi è scarsa.

Inoltre emerge che i preparati a base di curcumina sono utilizzati soprattutto per il trattamento degli stati infiammatori e il dolore, delle patologie della pelle, della depressione e demenza. Altre review sistematiche investigano gli effetti sui parametri glicemici, lo stress ossidativo ed i livelli di citochine plasmatiche, interleuchina 6 (IL6) e TNFalfa.

A tal proposito, negli ultimi 30 anni è stata dimostrata l'efficacia dei preparati a base di curcumina nel trattamento delle patologie infiammatorie, in particolare due review sistematiche giudicate di qualità medio-alta evidenziano, su oltre 800 pazienti, un potenziale nel trattamento di artriti ed osteoartriti. In contrasto, da una recente review, classificata di elevata qualità, emerge che l'utilizzo dei curcuminoidi per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico è accompagnato da scarse e non soddisfacenti evidenze, che non consentono al momento di stabilire chiaramente la loro efficacia. D'altra parte studi pre-clinici mostrano che curcumina somministrata per via orale è capace di bloccare la produzione di citochine pro-infiammatorie, specialmente TNFalfa e IL6. Tale effetto anti-infiammatorio emerge anche da alcuni studi clinici in cui la riduzione nella produzione di citochine è maggiore quanto più alto è il grado di infiammazione sistemica. In linea con l'azione sui marker infiammatori, una recente pubblicazione su Cochrane dimostra che curcumina ha effetti benefici nel mantenimento della remissione di colite ulcerativa, quando somministrata in terapia con mesalazina o sulfasalazina.

A questi risultati si aggiungono interessanti prospettive nella modulazione della sindrome metabolica, in quanto attraverso studi preclinici è stato dimostrato che curcumina può modulare numerosi targets coinvolti nella sua patogenesi. A tal proposito sono stati pubblicati due grandi studi, di qualità medio-alta, condotti in un caso su oltre 600 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, nell'altro su oltre 1400 pazienti con iperlipidemia. Curcumina, somministrata attraverso diverse formulazioni, migliora il profilo lipidico, abbassando i livelli di

LDL e trigliceridi plasmatici e abbassa i livelli di proteina c reattiva, noto indicatore di rischio cardiovascolare. Tuttavia questi interessanti risultati ottenuti sul profilo lipidico non sono stati confermati al momento da altri studi clinici; la giustificazione di questa discrepanza è da ricercarsi, probabilmente, nelle molteplici formulazioni ad oggi disponibili, che possono profondamente influenzare la biodisponibilità del polifenolo.

L'azione anti-infiammatoria, anti-microbica, immunomodulatoria ed antiossidante è alla base dell'efficacia nel trattamento delle patologie della pelle; infatti una review sistematica, su 18 trial clinici, dimostra l'efficacia dei preparati a base di curcumina usati per via topica nel trattamento di alopecia, dermatite atopica, acne, psoriasi e vitiligine.

In aggiunta studi pre-clinici suggeriscono che curcumina sia in grado di influenzare diversi circuiti neuronali coinvolti nella regolazione dell'umore, e sette trial clinici evidenziano effetti benefici nel trattamento della depressione.

Infine curcumina, aggiunta in preparazioni con Gingko biloba ed inibitori dell'acetilcolinesterasi, è stata somministrata a pazienti malati di Alzheimer senza tuttavia dare risultati soddisfacenti.

In conclusione questa overview, basata sull'analisi delle review sistematiche al momento disponibili in letteratura, dimostra l'efficacia dei nutraceutici a base di curcumina nel trattamento di diverse condizioni patologiche; tuttavia appare fondamentale fare un rigoroso disegno dei futuri trial clinici nell'ottica di poter interpretare correttamente i risultati che saranno ottenuti.

Parole chiave: Curcuma longa, curcumina, efficacia clinica, marker infiammatori.

Autori: Pagano E., Romano B., Izzo A.A., Borrelli F. The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacological Research*, 2018, 134: 79-91.

Efficienza, tollerabilità e sicurezza del dimetil fumarato valutate in due anni nel mondo reale: studio multicentrico italiano

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

Il dimetil fumarato (DMF) è un farmaco approvato per il trattamento della Sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) ed è in commercio in Italia da gennaio 2015. Il profilo di efficacia e sicurezza del DMF è stato studiato in trial clinici randomizzati e confermato in studi più estesi. Tutta via, gli studi clinici randomizzati sono condotti in un ambiente controllato e valutano il trattamento in una popolazione ristretta. Gli studi post-marketing nel mondo reale sono condotti, invece, sulla popolazione generale e possono migliorare notevolmente la conoscenza del profilo del farmaco. In particolare, i dati del mondo reale sono più rappresentativi della popolazione affetta da Sclerosi multipla rispetto a quelli dei trial clinici randomizzati, poiché possono contribuire sia all'arricchimento delle conoscenze relative all'utilizzo di nuovi farmaci, sia all'identificazione dei pazienti che rispondono al trattamento nel modo migliore.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di raccogliere dati accumulati nel primo periodo post-marketing del DMF, al fine di fornire informazioni complementari a quelle ottenute dai trial randomizzati, e supportare i neurologi nella pratica clinica giornaliera. In particolare, saranno valutate efficacia, tollerabilità e sicurezza del farmaco.

Questo studio prospettico ha coinvolto 9 centri per la cura della sclerosi multipla del Nord Italia. Sono stati inclusi pazienti con Sclerosi multipla entrati in terapia con DMF nel periodo compreso fra gennaio 2015 e gennaio 2017. I centri hanno provveduto a fornire varie informazioni relative ai pazienti, quali: dati demografici, descrizione della storia di Sclerosi multipla, data di prima assunzione di DMF, data e motivo della sospensione di altri farmaci modificanti la malattia, nonché data e motivazione dell'eventuale sospensione di DMF. La raccolta dei dati è stata sospesa a settembre 2017 e tutti i pazienti in terapia con DMF con un periodo di follow-up minore di 12 mesi sono stati esclusi dall'analisi. All'inizio della terapia con DMF, al fine di raccogliere anche dati di tipo radiologico, è stato calcolato per ogni paziente il Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS), indice della severità della malattia in un dato tempo.

A 12 mesi dall'inizio della terapia è stato invece calcolato il NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) mirato a valutare l'assenza di CDP (confirmed disability progression), di attività recidivante, e di attività radiologica. Le variabili del campione sono state analizzate utilizzando la statistica descrittiva. Media e deviazione standard sono state calcolate per le variabili continue, mentre la frequenza per quelle categoriali. La mediana e il range interquartile sono stati utilizzati per descrivere le variabili non normalmente distribuite.

Dei 735 pazienti inclusi nello studio, il 45,4% è risultato essere naïve al trattamento con terapie modificanti la malattia; il 17,8% dei pazienti ha effettuato uno switch da altre terapie verso DMF per la migliore tolleranza, mentre il 27,4% per la mancanza di efficacia e il 9,4% per motivi di sicurezza. La mediana dell'esposizione a DMF è stata 17 mesi (0-33). Il DMF ha dimostrato di aver ridotto il tasso di recidiva annuale del 63,2%. Inoltre, al follow-up eseguito a 12 e 24 mesi, rispettivamente l'85 e il 76% dei pazienti erano liberi dalla recidiva. Lo stato di NEDA-3 dopo 12 mesi dall'inizio della terapia con DMF si è mantenuto nel 47,5% dei pazienti. L'89 e il 70% dei pazienti, a 12 e 24 mesi risultano continuare regolarmente la terapia con DMF.

Il 66,2% dei pazienti inclusi nello studio ha riportato almeno un evento avverso durante il follow-up. Gli eventi più frequenti sono stati di tipo cutaneo (in particolare arrossamento nel 37,2% dei soggetti) e gastroenterico (31,1%). Sono state, inoltre, registrate anomalie a livello dei test di laboratorio relativi alla linfocitopenia lieve per il 18,7% dei pazienti.

Questo studio post-marketing conferma la sicurezza e l'efficacia del DMF, già dimostrata da trial clinici randomizzati. Inoltre, i risultati dello studio suggeriscono che i pazienti naïve possono ottenere un forte beneficio dal trattamento con DMF, farmaco che migliora il tasso di recidiva annuale in pazienti passati orizzontalmente da una terapia con farmaci iniettabili, a quella con DMF, principalmente a causa di questioni relative a efficacia e tollerabilità.

Parole chiave: vita reale, dimetil fumarato, sclerosi multipla, efficacia, tollerabilità, sicurezza.

Conflitto d'interessi: Mallucci ha ricevuto supporto per lavorare per incontri scientifici da Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, e Teva; ha ricevuto onorari all'oratore da Biogen Idec e ha servito served comitato consultivo scientifico for Genzyme e Merck Serono. P. Annovazzi ha ricevuto onorari per letture e partecipazioni a comitati consultivi e/o spese di viaggio per partecipare a congressi e incontri da Merck, Biogen, Teva, Sanofi-Genzyme, Almirall, Mylan, Roche e Novartis. S. Miante ha ricevuto una sovvenzione per viaggi da Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis e Teva. V. Torri-Clerici è stato un membro del comitato consultivo di Merck Serono, Novartis e Genzyme, e ha ricevuto fondi per viaggi, onorari per orazione e scrittura da Biogen Idec, Merck, Teva, Novartis, Genzyme, e Almirall. Ha ricevuto fondi per progetti di ricerca da Almirall ed è coinvolto come principale investigatore in clinical trial per Novartis e Merck. M. Matta non ha niente da dichiarare. S. La Gioia ha ricevuto fondi da Biogen per viaggi e congressi. R. Cavarretta non ha conflitti da dichiarare. V. Mantero non ha conflitti da dichiarare. G. Costantini non ha conflitti da dichiarare. V. D'Ambrosio non ha conflitti da dichiarare. M. Zaffaroni ha ricevuto fondi per partecipazione a comitati consultivi da Genzyme, Biogen Idec, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Teva, e Novartis. A. Ghezzi è stato a comitati consultivi per Merck Serono, Biogen Idec e Teva Pharmaceutical Industries Ltd; ha ricevuto onorari per orazione da Merck Serono, Biogen Idec, Bayer Schering Pharma Novartis, e Serono Symposia International; è stato un consulente per Novartis; e riceve supporto di ricerca da Sanofi-Aventis, Biogen Idec e Merck Serono. P. Perini ha ricevuto fondi per viaggi e onorari per orazione da Merck Serono, Biogen Idec, Sanofi-Aventis, e Bayer Schering Pharma e è stato consulente per Merck Serono, Biogen Idec e Teva. S. Rossi è stato un membro del comitato consultivo di Biogen Idec, Bayer Schering, Merck Serono, Teva, Novartis e Genzyme, e ha ricevuto fondi per viaggi e onorari per orazione e scrittura da Biogen Idec, Merck Serono, Teva, Novartis, Bayer Schering, Genzyme, Almirall. Ha ricevuto support per progetti di ricerca da Teva, Merck Serono e Bayer Schering e è coinvolto come principale investigatore in clinical trial per Teva e Roche. A. Bertolotto è stato al comitato consultivo di Almirall, Bayer, BiogenIdec, e Genzyme; ha ricevuto onorari di orazione da BiogenIdec, Genzyme, Novartis, e Teva; la sua istituzione ha ricevuto supporto da Bayer, BiogenIdec, Merck, Novartis, Teva, the Italian Multiple Sclerosis Society, Fondazione Ricerca Biomedica ONLUS, e San Luigi ONLUS; ha ricevuto onorari di orazione da BiogenIdec, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, e Teva; è un editoriale di Multiple Sclerosis International, Progress in Neuroscience, Dataset Papers in Neuroscience, Journal of Multiple Sclerosis, Neurology e Therapy, e Multiple Sclerosis e Demyelinating Disorders; e ha ricevuto fondi da Regione Piemonte, Italian Multiple Sclerosis Society, Associazione Ricerca Biomedica ONLUS, e San Luigi ONLUS. MR Rottoli non ha conflitti da dichiarare. M. Rovaris ha ricevuto fondi da Biogen Italy, Teva Pharmaceuticals, Novartis, e Genzyme. Dr. Rovaris ha ricevuto support finanziario per attività di ricerca da Teva Pharmaceuticals e Merck Serono. R. Balgera non ha conflitti da dichiarare. P. Cavalla è stato membro del comitato consultivo di Merck

Serono e Genzyme, e ha ricevuto fondi per viaggi e onorari per orazione da Biogen Idec, Merck Serono, Teva, Novartis, Genzyme e Almirall. She è coinvolto come principale investigatore in clinical trial per Novartis, Biogen e Genzyme. C. Montomoli ha ricevuto sovvenzioni di insegnamento da Biogen Idec e Merck Serono. R. Bergamaschi ha ricevuto fondi di ricerca da Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis e Teva ha ricevuto onorari di lettura da Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis e Teva; e ha ricevuto supporto per lavorare a incontri scientifici da Almirall, Bayer Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis e Teva.

Riferimenti bibliografici: Mallucci G, Annovazzi P, Miente S, Torri-Clerici V, Matta M, La Gioia S, Cavarretta R, Mantero V, Costantini G, D'Ambrosio V, Zaffaroni M, Ghezzi A, Perini P, Rossi S, Bertolotto A, Rottoli MR, Rovaris M, Balgera R, Cavalla P, Montomoli C, Bergamaschi R. Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018 Jun 14. doi: 10.1007/s00415-018-8916-6. [Epub ahead of print]

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Confronto d'accuratezza diagnostica dei protocolli di misurazione della pressione sanguigna da ufficio

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

L'ipertensione è la condizione medica cronica più comune negli Stati Uniti ed è il principale fattore di rischio per malattie cardiovascolari. Le linee guida raccomandano uno screening per l'ipertensione misurando la pressione sanguigna (PA) in ufficio, confermata successivamente con monitoraggio ambulatoriale o domestico, nel corso delle 24 ore. Se ad un paziente viene diagnosticata erroneamente una PA da ufficio elevata, il rischio è quello di incorrere in trattamenti eccessivi con antiipertensivi, assistenza sanitaria non necessaria e relativi costi assicurativi. Invece, la mancata diagnosi di una PA elevata può portare ad un trattamento insufficiente dell'ipertensione. Nonostante l'importanza di una misurazione accurata, non vi è accordo tra le linee guida sul numero ottimale di letture o sul miglior dispositivo per la misurazione della "vera PA da ufficio". L'analisi fattoriale di conferma (AFC) è un metodo statistico che permette di confrontare l'accuratezza diagnostica dei diversi approcci tenendo conto di: numero di letture prese durante una visita; numero di visite d'ufficio in cui vengono effettuate le letture; media di 3 letture in un'unica visita e utilizzo di dispositivi manuali o automatici.

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare i protocolli di misurazione della pressione arteriosa, che differiscono in base al numero di letture e al metodo di valutazione, per identificare correttamente gli individui con elevata o non elevata "vera PA da ufficio".

Sono stati arruolati 707 dipendenti, della *Lincoln Brook University*, della *Stony Brook University Hospital* e di una piccola società finanziaria, senza ipertensione arteriosa o patologie cardiovascolari e sono state ottenute 6 letture standardizzate di PA, durante ognuna delle visite ambulatoriali utilizzando uno sfigmomanometro a mercurio e dei dispositivi oscillometrici BpTRU per un totale di 12.645 letture. È stata utilizzata l'AFC per sviluppare un modello che stima la "vera PA da ufficio", al fine di poter classificare correttamente i partecipanti. I dipendenti erano eleggibili se avevano 18 anni o più, con una PA di <160/105 mm Hg (media della seconda e terza lettura), parlavano e leggevano inglese, erano impiegati più di 20 ore alla settimana, lavoravano per almeno 2 giorni consecutivi alla settimana, non assumevano farmaci ipertensivi o altri farmaci cardiovascolari diversi dalle statine o farmaci noti per influenzare la PA. I dipendenti non erano eleggibili se riferivano autonomamente una storia di malattia cardiovascolare o altre importanti condizioni mediche croniche. Altre esclusioni includevano gravidanza in corso o programmata, grave disturbo psichiatrico, abuso di principi attivi e indisponibilità per il follow-up durante i 3 mesi successivi allo screening. Il fumo, l'iperlipidemia, il diabete mellito di tipo II e una storia pregressa di ipertensione non trattata non erano criteri di esclusione. I partecipanti hanno partecipato a 4 visite di studio per un

periodo di 4 settimane. Durante le prime 3 visite, ciascuna a circa 1 settimana di distanza, la PA da ufficio è stata valutata utilizzando un protocollo standardizzato, in conformità con le linee guida dell'*American Heart Association*. Ad ogni visita d'ufficio, il personale di studio ha prima confermato che i partecipanti non avevano mangiato, fumato o consumato una bevanda con caffeina durante i 30 minuti precedenti. Un'infermiera addestrata ha misurato la circonferenza del braccio non dominante di ogni partecipante con un metro a nastro Gullick II scegliendo il bracciale dalle dimensioni appropriate. I partecipanti venivano fatti accomodare per almeno 5 minuti, prima di utilizzare uno sfigmomanometro a mercurio (Baum, Copiague, NY) per effettuare 3 letture manuali. L'infermiera aspettava 1-2 minuti tra ogni lettura. Dopo la terza lettura, aspettava altri 1-2 minuti e poi prendeva altre 3 letture, ciascuna a distanza di 2 minuti, utilizzando il dispositivo oscillometrico BpTRU (BpTRU Medical Devices, Coquitlam, BC). Questo protocollo ha generato 18 letture per ogni partecipante distribuito su 3 visite (3 manuali seguiti da 3 letture oscillometriche per visita). L'età media dei partecipanti era di 45,4 (10,2) anni. Il 60% dei partecipanti erano donne, il 6% afro-americani e il 7% ispanici. Delle 6.363 letture manuali e automatiche programmate della PA, c'erano solo 0,05% e 1,23% di dati mancanti, rispettivamente. La PA media manuale alla visita iniziale (media di 3 letture manuali) era di 116/76 mmHg. Il valore medio della pressione sanguigna manuale (media di 9 letture manuali) era di 116/75 mmHg e la pressione arteriometrica media complessiva era quasi identica, 115/75 mm Hg (media di 9 letture oscillometriche). I partecipanti hanno infine compilato un questionario che includeva caratteristiche sociodemografiche e durante la quarta visita hanno effettuato un colloquio riguardante la propria storia clinica durante la quale ad ognuno è stato calcolato l'indice di massa corporea. La AFC è una tecnica statistica multivariata utilizzata per valutare la relazione di più variabili misurate. In questo studio la AFC presentava 4 principali fonti di variabilità. La "vera PA da ufficio" a causa di una varietà di fattori (assunzione recente di sale, stress, fattori emotivi), può infatti variare. Le letture spesso differiscono l'una dall'altra anche a causa del "rumore" casuale. Mediante una media di più letture durante una singola visita, le fluttuazioni casuali tra letture si estinguono mediamente e si arriva a una migliore stima della "vera PA da ufficio" della persona per quella visita, tenendo conto anche delle potenziali differenze tra misure manuali e automatiche. In questo modo si poteva stimare quanto la PA misurata da un determinato protocollo, classificava correttamente gli individui con elevata o non elevata PA utilizzando un punto di riferimento di 130/80 mm Hg e 140/90 mm Hg, che rappresentano le soglie per la diagnosi dell'ipertensione di stadio I e II, rispettivamente, secondo le linee guida BP dell'*American College of Cardiology/American Heart Association*.

Mediante 2 letture della PA su 2 visite, i partecipanti classificati correttamente avevano PA al di sotto o al di sopra della soglia di 140 mm Hg almeno il 95% del tempo se la lettura media era <134 o >149 mm Hg, rispettivamente. Quando si aumentava il numero di letture della PA in una singola visita da 1 a 2, la probabilità che la pressione misurata si trovasse entro 5 mm Hg dalla "vera" PA aumentava del 9% per la misurazione manuale e del 7% per quella oscillometrica. È stata eliminata la prima delle 3 letture dal momento che era di 1,3 mm Hg superiore alla pressione sistolica media complessiva. L'aggiunta invece di una seconda visita, sempre con una lettura, aumentava la sicurezza del 14% per la misurazione manuale e del 16% per quella oscillometrica. Si sono registrati rendimenti decrescenti aumentando il numero di letture in una visita da 2 a 3 (4% per la misurazione manuale e del 3% per la oscillometrica) o aumentando il numero di visite da 2 a 3.

Le analisi hanno rivelato che nel complesso, si acquisisce maggiore sicurezza sulla pressione sistolica misurata aumentando il numero di visite rispetto all'aumento del numero di letture durante una visita. Ci sono rendimenti decrescenti aumentando il numero di misurazioni oltre 2 o 3 per visita, o per aumentando il numero di visite oltre 2. Queste scoperte rinforzano le raccomandazioni dell'*American Society of Hypertension* per stimare la PA da ufficio calcolando la media delle letture da 2 visite d'ufficio consecutive. Il modello AFC ha anche dimostrato che la riduzione della prima lettura manuale della BP durante una visita, come raccomandato da alcune linee guida, non ha alterato sostanzialmente la precisione della classificazione, ma è stata ridotta la precisione per le misurazioni oscillometriche. L'AFC ha anche dimostrato che c'erano delle differenze minime nella confidenza delle stime delle PA ottenute con il mercurio manuale rispetto ai dispositivi oscillometrici quando entrambi erano misurati usando rigorosi standard concordanti con le linee guida, nonostante bisogna riconoscere che studi precedenti

hanno dimostrato che nella pratica clinica di routine, le misurazioni della PA oscillometrica sono solitamente più accurate delle misurazioni manuali, poiché i dispositivi automatizzati sono meno suscettibili agli errori umani. Infine si può affermare che non è possibile ottenere una sicurezza elevata riguardo la pressione arteriosa sistolica da ufficio, tra gli individui con PA sistolica media appena al di sotto del punto ferita Hg di 140/90 mm, anche dopo aver ottenuto letture multiple tra più visite.

Sebbene uno studio precedente abbia esaminato il numero di letture della PA necessarie per classificare in modo fedele lo stato della PA, il presente studio è il primo a esaminare empiricamente tale questione in pazienti sottoposti a screening per l'ipertensione. Tuttavia questi risultati devono essere interpretati nel contesto di diverse possibili limitazioni. Innanzitutto, tutti i PA sono stati misurati da infermieri addestrati, che aderivano scrupolosamente a un protocollo di misurazione senza alcuna pressione temporale, pertanto l'applicazione di questi risultati alle PA misurate nella pratica abituale deve essere effettuata con cautela. In secondo luogo, uno degli scopi di questo studio era di confrontare i metodi manuali e oscillometrici. Nel protocollo di studio, le letture manuali venivano sempre effettuate prima delle letture automatiche e questo impediva il confronto con le risposte iniziali mediante letture automatiche. Altre limitazioni includevano l'assenza di partecipanti con screening iniziale PA > 160 mm Hg, inclusione di un numero limitato di partecipanti anziani e l'esclusione di pazienti con patologie cardiovascolari note o gravi condizioni mediche.

In questo studio sono stati confrontati, nell'ambito della diagnosi di ipertensione, i diversi approcci alla misurazione della PA da ufficio. Si può concludere che la media di una lettura di PA in 2 visite può bilanciare al meglio l'accuratezza con l'efficienza della misurazione durante lo screening dell'ipertensione, sebbene il protocollo esatto raccomandato possa variare a seconda del contesto clinico. Nei pazienti sani che hanno pochi motivi per tornare in ufficio, misurare la PA 2 o 3 volte in una singola visita può essere la strategia più efficace e mirata al paziente, per determinare chi dovrebbe essere indirizzato per i test di PA fuori sede. Questi risultati possono essere utilizzati per lo sviluppo dei protocolli di misurazione della PA da ufficio e per guidare i pazienti nel monitoraggio ambulatorio o domiciliare della PA.

Parole chiave: pressione sanguigna; ipertensione; misure.

Conflitto d'interesse: Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico:

Kronish IM et al. A Comparison of the Diagnostic Accuracy of Common Office Blood Pressure Measurement Protocols. Am J Hypertens. 2018 Apr 20. doi: 10.1093/ajh/hpy053

Il Trial SiLuDrain: uno studio prospettico randomizzato controllato che compara drenaggio standard con drenaggi lombari impregnati di argento

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

L'idrocefalo è una condizione patologica che comporta l'accumulo di una quantità eccessiva di liquido cerebrospinale nelle cavità del cervello, note come ventricoli. In condizioni normali, vi è un delicato equilibrio tra la produzione, la circolazione e l'assorbimento di liquido cerebrospinale nei ventricoli cerebrali. L'idrocefalo è quindi il risultato di un disequilibrio nella distribuzione del liquor. Esistono tre tipi di idrocefalo: quello non comunicante (ostruttivo) che si verifica quando il liquido cerebrospinale ostruisce il sistema ventricolare; il tipo comunicante (non ostruttivo), in caso di assorbimento inadeguato del liquido cerebrospinale; infine l'idrocefalo normoteso che consiste nell'aumento di volume del liquido cerebrospinale all'interno dei ventricoli cerebrali con scarso o assente aumento della pressione intracranica. Questa patologia si manifesta, in genere, negli adulti oltre i 60 anni.

Il trattamento standard è l'impianto di uno shunt (o catetere) in grado di drenare e reincanalare il liquido cerebrospinale in eccesso dai ventricoli cerebrali a un'altra area del corpo. Nell'intento di alleviare i sintomi dell'idrocefalo, questa tecnica permette ai ventricoli

cerebrali ingrossati di ritornare a dimensioni più normali. Gli shunt sono composti di plastica e silicone. Tutti i componenti dello shunt vengono spesso inseriti sottocute, nessuna parte rimane esterna al corpo. Essi sono generalmente formati da due cateteri e da una valvola che reincanalano il liquido in eccesso dal cervello verso altre aree del corpo. Uno shunt, che di solito viene impiantato in meno di un'ora, può fornire sollievo a lungo termine alle persone con idrocefalo. La durata della degenza postoperatoria varia in base alla gravità dei sintomi preoperatori, in particolare al grado di disabilità, autonomia e situazione socio-familiare del paziente. Nella prima giornata postoperatoria si esegue una TAC senza mezzo di contrasto per verificare il corretto posizionamento del catetere ventricolare. Dal responso di questa e dai sintomi del paziente si decide la taratura della valvola.

Sebbene le procedure di posizionamento di questi shunt siano generalmente considerate sicure da infezioni, queste restano un problema clinico significativo in grado di determinare un peggiore recupero per il paziente, con degenze ospedaliere più lunghe e costi di trattamento più elevati. A differenza delle infezioni associate al catetere trasmesse per via ematica e infezioni del tratto urinario, non sono generalmente definite le infezioni da liquido cerebrospinale associate a catetere. Sono stati comunque adottati dei cateteri con azione antimicrobica, rivestiti di antibiotici (singolo agente o una combinazione) o sali d'argento (ad esempio, sulfadiazina d'argento). Anche se ci sono stati diversi studi che hanno dimostrato i benefici di questi cateteri, essi non rientrano ancora tra quelli convenzionali.

Il lavoro di Jakobs e colleghi funge da studio pilota riportando dei risultati preliminari sul confronto tra drenaggi lombari esterni convenzionali e quelli imbevuti di argento. Sono caratterizzati anche la versatilità e la maneggevolezza. Gli esiti secondari sono il tasso di infezioni per ciascun drenaggio con test su microrganismi isolati suscettibili all'argento.

Lo studio di Jakobs et al definito come SiLuDrain trial (in precedenza chiamato Silver-Coated Lumbar Drainage Trial) è stato condotto e pianificato come monocentrico prospettico randomizzato in aperto per confrontare manipolazione e complicanze da infezioni tra i sistemi di drenaggio di liquido cerebrospinale convenzionali e sistemi di drenaggio lombare esterno imbevuti di argento.

I pazienti rispondenti ai criteri di inclusione allo studio non dovevano essere stati sottoposti a posizionamento di altri cateteri nei 3 mesi precedenti, non dovevano aver avuto meningite né conclamata, né sospetta o altre infezioni. Non dovevano avere allergia all'argento né presenza concomitante di altri tipi di shunt. Dei 54 pazienti arruolati, 2 sono stati esclusi poiché non rispondenti ai criteri di inclusione mentre 4 hanno rinunciato. Sui 48 rimasti è stata eseguita una randomizzazione 1:1 di cui 24 pazienti hanno ricevuto il catetere oggetto di studio, gli altri 24, invece, cateteri standard. Tutti i pazienti sono stati successivamente monitorati e analizzati.

Lo shunt usato come standard è stato l'Integra Ideaflow ELD -external lumbar drain- (dell'Integra), senza alcun antimicrobico, mentre quello contenente argento è stato lo Spiegelberg Silverline ELD. Entrambi i cateteri presentano lo stesso diametro esterno e interno (1.6 mm and 0.8 mm, rispettivamente), con una lunghezza di 80 cm. L'inserimento è avvenuto nello spazio intratecale, in sterilità, con un ago di 14 gauge, previa anestesia locale. Non è stata eseguita una profilassi antibiotica. La velocità del flusso drenato è stata quella standard di 5-10 ml/ora. Il sito di iniezione è stato monitorato ogni giorno. Il liquido cerebrospinale prelevato è stato controllato per la presenza di globuli bianchi, concentrazione di proteine, glucosio e lattato. Il controllo di eventuali infezioni, invece, è stato eseguito mediante colorazione di Gram e piastra mento di colture microbiche. La colonizzazione microbica (numero di CFU dopo 24 ore, intendendo un numero ≤ 15 come la naturale flora della pelle) è stata valutata anche sui cateteri stessi dopo la rimozione.

Tra le caratteristiche considerate in questo studio però, gli autori hanno incluso anche la lacerazione o il blocco del catetere. Hanno anche riportato complicanze dovute a occlusione o dislocazione del catetere, disconnessione del sistema di raccolta del fluido cerebrospinale, impossibilità di posizionare il catetere.

Innanzitutto gli autori hanno confermato l'assenza di differenze significative nel funzionamento dei due tipi di cateteri. Non sono risultate significative nemmeno le differenze riguardo le infezioni batteriche (1 caso nel primo gruppo e 4 casi nel gruppo dello standard). Le infezioni

sono state diagnosticate dopo una media di 7,2 giorni (intervallo 6-9 giorni) dopo il posizionamento del catetere; i tempi sono stati identici per i due gruppi. In tutti i casi, diversi ceppi di stafilococchi sono stati isolati dal liquido cerebrospinale o in numeri rilevanti sulla punta del catetere. In 3 casi, lo *Staphylococcus epidermidis* è stato isolato risultando il più comune batterio. In un altro caso, l'infezione è stata causata sia da *S. warneri* che da *S. cohnii*. Lo *Staphylococcus hominis* è identificato in un altro paziente. Non si è verificata alcuna infezione accertata del flusso sanguigno in entrambi i gruppi.

Nessuna complicanza grave (ad esempio ematoma epidurale spinale, lesione della radice del nervo o emorragia intracranica) sono stati rilevati.

I microrganismi sono stati isolati da 14 campioni di liquido cerebrospinale o dalle punte del catetere; in 13 casi, l'organismo infettante era batterico e in 1 caso fungino.

I risultati di 3 ore mostrano una crescita confluyente e densa per tutti i microrganismi nelle soluzioni isolate contenenti i cateteri convenzionali e quelli contenenti l'argento. Dopo 24 ore alcuni campioni hanno mostrato una crescita ridotta sia con il tradizionale che con il catetere impregnato di argento. Poiché ogni tipo di manipolazione del catetere può essere causa di infezioni, solo la raccolta del liquido cerebrospinale è avvenuta quotidianamente.

Lo studio di Jakobs et al. è il primo esempio di lavoro randomizzato controllato che compara i cateteri per la rimozione del liquido cerebrospinale convenzionali con analoghi imbevuti di argento con effetto antimicrobico. Oltre ad eventuali infezioni, gli autori hanno rilevato anche complicanze. I criteri di inclusione non sono stati molto restrittivi, inoltre gli autori stessi hanno precisato che questo lavoro funge da studio pilota in quanto il numero di pazienti arruolati risulta essere molto esiguo al fine di poter dare informazioni valide in modo significativo.

Essi hanno seguito le linee guida della Società Americana di Malattie Infettive pur ammettendo di essere rimasti su livelli più moderati. È importante notare che le infezioni sono state riscontrate in caso di chirurgia intracranica e idrocefalo post-emorragico, ma mai in caso di drenaggio a scopi diagnostici. Il fatto che le infezioni siano state riscontrate dopo il sesto giorno dall'impianto del sistema va in accordo con quanto noto per cui solo dopo 4 giorni è possibile notare stadi infettivi evidenti. Tuttavia, un altro importante limite è stata la scelta di non eseguire la profilassi antibiotica, non solo perché le infezioni si sono comunque verificate anche in pazienti che avevano subito una cura per infezioni al tratto respiratorio, ma anche perché essa non è raccomandata per lunghi periodi per pazienti sottoposti a drenaggio di liquor.

In definitiva, questo lavoro non esalta la capacità dell'argento di sfavorire la comparsa di infezioni batteriche. I comuni antimicrobici sono noti avere effetto in tal senso, ma il loro utilizzo su cateteri simili a quelli utilizzati in questo studio non sembra avere differenza significative rispetto ai cateteri standard. Queste differenze potrebbero però diventare significative e offrire utili informazioni alla comunità medica se lo studio si allargasse ad almeno 1000 pazienti e diventasse multicentrico. Inoltre lo studio è stato eseguito in aperto in quanto nessuna azienda è stata in grado di fornire cateteri standard identici a quelli con l'argento.

Nonostante i forti limiti che gli autori stessi ammettono nel lavoro, questo è stato comunque in grado di affermare che le percentuali di infezioni, in caso di utilizzo di cateteri per il drenaggio del liquido cerebrospinale in presenza di argento, sono inferiori rispetto a quanto accade con cateteri convenzionali. Lo studio trova in parte riscontro con quanto era stato dimostrato in vitro, oltre che già noto, sull'azione antimicrobica dell'argento.

Parole chiave: infezione da CFS, drenaggio lombare esterno, cateteri impregnati di argento,

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

Riferimento bibliografico:

Jakobs M, et al. The SiLuDrain Trial: a prospective randomized controlled trial comparing standard versus silver-impregnated lumbar drains. *J Neurosurg.* 2017; 15:1-8. doi: 10.3171/2018.1.JNS181522.

Analisi comparativa fra anestesia a base di propofol rispetto a quella inalatoria e successiva sedazione postoperatoria in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca: uno studio prospettico e randomizzato

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Circa 400.000 interventi di bypass aorto-coronarico (CABG) su pazienti con malattia coronarica sono stati eseguiti negli Stati Uniti nel 2012 e tale frequenza di CABG si è mantenuta nel corso degli anni successivi. La mortalità per CABG risulta essere inferiore al 2% ma, in presenza di circolazione extracorporea e arresto cardiaco, è anche associata ad ischemia miocardica e ad aumentato rilascio postoperatorio del biomarcatore cardiaco troponina. Il rilascio di troponina o altri biomarcatori può essere facilmente misurato al fine di valutare strategie perioperatorie per ridurre il possibile danno miocardico.

Oltre venti anni fa è stato dimostrato sperimentalmente che la somministrazione di isoflurano prima di un insulto ischemico, dopo sternotomia mediana, determinava una riduzione della gravità dell'infarto miocardico. Studi successivi hanno ulteriormente evidenziato che l'uso di anestetici volatili prima e dopo un danno ischemico riducono, rispettivamente, il danno miocardico e generano ulteriori benefici con un effetto di post-condizionamento. Ciononostante, non è ancora stata definitivamente comprovata l'efficacia clinica dell'anestesia inalatoria nella protezione del miocardio pur essendo state pubblicate 5 diverse meta-analisi sugli effetti degli anestetici volatili somministrati a pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca. Inoltre, alcune di queste ricerche hanno evidenziato una miglior cardioprotezione in seguito alla somministrazione di anestetici volatili a scopo pre- e post-condizionamento.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'esito perioperatorio di pazienti sottoposti a CABG e trattati con anestesia e successiva sedazione postoperatoria a base di anestetici volatili o somministrati per via endovenosa come il propofol.

Tutti i pazienti con preservata funzione ventricolare (frazione di eiezione > 40%) sono stati considerati eleggibili per intervento chirurgico in elezione o urgente di CABG, con bypass cardiopolmonare (CPB), e sono stati reclutati dai ricercatori dell'University Health Network e dell'University of Toronto (Toronto, Canada) da agosto 2009. I criteri di esclusione sono stati: episodi di ipertermia maligna o sindrome da infusione di propofol; precedente chirurgia d'emergenza (pazienti con shock cardiogenico o presenza di ischemia miocardica); storia clinica di insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 mL/min) o epatica (bilirubina > 2mg/dL) e diabete poco controllato (emoglobina glicosilata >9%). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere anestesia inalatoria e relativa sedazione post-operatoria con anestetici volatili (gruppo AV) o anestesia endovenosa e relativa sedazione post-operatoria con propofol (gruppo AP). La sedazione con anestesia inalatoria è stata fornita in Unità di Terapia Intensiva (ICU) per mezzo del dispositivo AnaConDa® (Anaesthetic Conserving Device, Sedana Medical, Uppsala, Sweden). Tutti i pazienti hanno ricevuto una premedicazione a base di 1-2 mg di lorazepam somministrato per via sublinguale 1 ora prima dell'intervento. Ogni soggetto ha poi ricevuto 0,05 mg/kg di midazolam e preossigenazione con 100% O₂ per 3 minuti. L'induzione dell'anestesia generale è avvenuta tramite somministrazione di fentanyl 5 µg/kg o propofol 0,4-2 mg/kg fino alla perdita del riflesso ciliare. Per facilitare l'intubazione tracheale, i pazienti sono stati trattati con rocuronio bromuro 0.6 mg/kg o pancuronio 0,1 mg/kg. La dose totale somministrata di fentanyl durante l'anestesia è sempre stata < 5 mg/kg. Durante la fase di riscaldamento del CPB, ogni paziente ha ricevuto 1-2 mg di midazolam e una dose aggiuntiva di rocuronio o pancuronio (rispettivamente, 20 o 2 mg). La sedazione postoperatoria è stata fornita con il dispositivo AnaConDa®, preriempito con lo stesso anestetico volatile usato durante l'intervento chirurgico, e mantenuto fino all'estubazione del paziente. Nel gruppo AP, dopo l'induzione, l'anestesia è stata mantenuta grazie ad infusione endovenosa di propofol (2-6 mg/kg/ora). Le stesse dosi di propofol sono state somministrate durante il CPB fino a quando il soggetto è stato trasferito in ICU e sedato con 0,5-2 mg/kg/ora. La profondità dell'anestesia inalatoria o endovenosa è stata regolata tramite il sistema di monitoraggio Bispectral Index (Aspect Medical System, MA, USA) così da assicurare valori BIS di 40-60. I pazienti sono stati estubati una volta raggiunta stabilità emodinamica, emostasi, normotermia e funzione cognitiva soddisfacenti, con completa verifica di normale respiro spontaneo.

Come outcome primario è stato valutato il danno miocardico, misurato tramite analisi dei livelli di troponina (limite superiore di riferimento 0.07 µg/L) dall'inizio dell'intervento e a 2.4. 12 e 16 ore dal ricovero in ICU. Come outcome secondari, sono stati analizzati i seguenti parametri: scompenso cardiaco (indice cardiaco < 2 L/min/m²), terapia con farmaci vasoattivi, parametri biochimici renali ed ematologici, incidenza di aritmia postoperatoria, tempi di estubazione, grado di sedazione ed analgesia postoperatoria, tempo di permanenza in ICU e per la dimissione ospedaliera.

Un totale di 127 pazienti (60 soggetti [30 trattati con isoflurano e 30 con sevoflurano] nel gruppo AV e 67 pazienti nel gruppo AP) hanno completato lo studio. I livelli di troponina sono risultati paragonabili fra i due gruppi in tutti gli intervalli di tempo misurati. Non sono state rilevate differenze significative nei valori di indice cardiaco o nella terapia con farmaci vasoattivi eccetto nel periodo immediatamente successivo al CPB quando i soggetti nel gruppo AV hanno evidenziato una ridotta resistenza vascolare sistemica, alto indice cardiaco (differenza = 0.48, IC95%: 0.28-0.69, P<0.0001) e trattamento con farmaci inotropi positivi. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella funzione renale postoperatoria, nel periodo di ricovero in ICU o nel tempo per la dimissione ospedaliera.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'uso di anestetici volatili sia durante il CABG che nella sedazione postoperatoria determina una cardioprotezione paragonabile a quella che si ottiene in caso di anestesia e sedazione postoperatoria con propofol in pazienti con buona funzione ventricolare sinistra.

Parole chiave: anestesia inalatoria, bypass aorto-coronarico, propofol

Conflitto d'interesse: Nessuno

Riferimento bibliografico:

Wąsowicz M, et al. Comparison of propofol-based versus volatile-based anaesthesia and postoperative sedation in cardiac surgical patients: a prospective, randomized, study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018 Jun 18. doi:10.5603/AIT.a2018.0012.

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 Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova)

Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli)
Prof. Domenico Motola (Università di Bologna)
Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania)
Dott.ssa Cristina Scavone (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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o

prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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 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@segr.it con oggetto: CANCELLA.
