



Newsletter numero 260 del 01.08.2019

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

- Impatto sulla popolazione della vaccinazione contro il papilloma virus umano: aggiornamento di una revisione sistematica e meta-analisi
- Eventi cardiovascolari da inibitori della PCSK9: metanalisi di studi randomizzati e controllati
- Possibile uso dell'olio essenziale di bergamotto nel trattamento dei sintomi neuropsichiatrici e del dolore nei pazienti con demenza
- Tempistica di utilizzo dei nuovi farmaci anti-epilettici: presto è meglio?

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Migrazione del catetere venoso: uno studio trasversale con valutazione economica dei dispositivi di stabilizzazione ad adesività cutanea o ad ancoraggio sottocutaneo per la sicurezza dei cateteri venosi

Impatto sulla popolazione della vaccinazione contro il papilloma virus umano: aggiornamento di una revisione sistematica e meta-analisi*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Sono trascorsi oltre 10 anni dall'introduzione dei primi vaccini contro il papilloma virus umano (HPV) nei programmi di immunizzazione di circa 99 paesi e sono state raccolte numerose evidenze da studi osservazionali a supporto dell'efficacia del vaccino HPV in contesti di reale pratica clinica. Nel 2015 gli autori del presente lavoro avevano condotto una revisione sistematica e meta-analisi sugli effetti della vaccinazione HPV, i cui risultati avevano dimostrato una notevole riduzione delle infezioni sostenute da HPV 16, 18, 31, 33 e 45 e delle diagnosi di verruche anogenitali in diverse popolazioni di pazienti. Tuttavia, nella suddetta meta-analisi non era stato possibile valutare l'impatto della vaccinazione sulla comparsa della neoplasia intraepiteliale cervicale di grado +2 (CIN2+).

Considerato: che negli ultimi anni sono aumentati considerevolmente i paesi che hanno introdotto la vaccinazione HPV nei rispettivi programmi di immunizzazione così come il numero di studi osservazionali che hanno valutato l'impatto a livello della popolazione della vaccinazione HPV; che è oggi possibile analizzare i cambiamenti di CIN2+ dall'introduzione della vaccinazione HPV; che il gruppo di esperti consultivo strategico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha rivisto la sua posizione nel 2016 per raccomandare la vaccinazione HPV in coorti di pazienti di sesso femminile di età multipla, gli autori del presente lavoro hanno pubblicato un aggiornamento della revisione sistematica e meta-analisi al fine di aggiornare e sintetizzare le più recenti evidenze circa l'impatto della vaccinazione HPV in termini di infezioni e diagnosi di verruche anogenitali, riassumere le nuove evidenze circa l'incidenza di CIN2+ tra ragazze e donne sottoposte a screening; confrontare l'impatto della vaccinazione HPV sulle diagnosi di verruche anogenitali e l'insorgenza di episodi di CIN2+ tra paesi che hanno attuato una strategia di vaccinazione in coorti di età singole o multiple.

Sono stati inclusi gli studi che hanno confrontato la frequenza (prevalenza o incidenza) di almeno un endpoint correlato a HPV (infezioni genitali da HPV, verruche anogenitali o CIN2+) tra i periodi pre- e post- vaccinazione. Sono stati esclusi gli studi randomizzati e quelli per i quali non erano disponibili dati per il periodo pre-vaccinazione. Per aggiornare la prima revisione sistematica (relativa agli studi pubblicati tra gennaio 2007 e febbraio 2014), è stata condotta una ricerca nei database MEDLINE e Embase degli studi pubblicati tra febbraio 2014 e ottobre 2018, utilizzando la stessa combinazione di parole chiave. Gli autori hanno valutato il rischio relativo (RR) confrontando la frequenza (prevalenza o incidenza) degli endpoint correlati all'HPV tra i periodi pre- e post-vaccinazione. Per quel che concerne l'endpoint "infezione", sono stati considerati tre sottogruppi di HPV: HPV 16 e 18; HPV 31, 33 e 45; tutti i tipi ad alto rischio, tranne 16 e 18.

Di 1.702 articoli inizialmente identificati, 65 sono stati inclusi nella revisione sistematica e meta-analisi: 23 per le infezioni da HPV, 29 per le verruche anogenitali e 13 per CIN2+. Gli studi sono stati condotti in 14 paesi ad alto reddito, per un totale di oltre 60 milioni di individui e un periodo di osservazione di 8-9 anni. I programmi di vaccinazione, la copertura vaccinale e le raccomandazioni di screening cervicale variavano notevolmente tra i paesi. A partire dal 2015, 12 dei 14 paesi inclusi in questa revisione stavano vaccinando solo ragazze e donne, con tre dosi di vaccino bivalente o quadrivalente. Anche l'età della vaccinazione variava leggermente tra i paesi (dai 10 ai 13 anni).

Nei 4 anni successivi all'introduzione della vaccinazione HPV, la prevalenza di infezioni da HPV 16 e 18 è diminuita significativamente tra le ragazze di età 13-19 anni e tra le donne di età 20-24 anni rispetto al periodo pre-vaccinazione. Dopo 5-8 anni, la prevalenza di infezioni da HPV 16 e 18 è diminuita significativamente del 83% (RR 0,17, IC95% 0,11-0,25) tra ragazze di età 13-19 anni e del 66% (RR 0,34, IC95% 0,23-0,49) tra le donne di età 20-24 anni. Tra le donne di età 25-29 anni la prevalenza di infezioni da HPV 16 e 18 non è cambiata in modo significativo nei primi 4 anni, mentre è diminuita significativamente del 37% (RR 0,63, IC95% 0,41-0,97) dopo 5-8 anni. Nei primi 4 anni di vaccinazione non sono state osservate riduzioni significative nella prevalenza di infezioni da HPV 31, 33 e 45 tra le ragazze età 13-19 anni, mentre dopo 5-8 anni si è assistito ad una diminuzione significativa del 54% (RR 0,46, IC95% 0,33-0,66) tra le ragazze di età 13-19 anni e del 28% (RR 0,72, IC95% 0,47-1,10) tra le

donne di età 20-24 anni. Non è stata osservata una riduzione significativa nella prevalenza di infezioni da HPV 31, 33 e 45 tra le donne di età 25-29 anni né nei primi 4 anni né dopo 5-8 anni. Nell'analisi per sottogruppi, è stata osservata una maggiore diminuzione della prevalenza di infezioni da HPV 16, 18, 31, 33 e 45 negli studi condotti in paesi con copertura vaccinale elevata ($\geq 50\%$). In ultimo, non è stata osservata una significativa diminuzione della prevalenza di infezioni da HPV 16 e 18 (RR 0,35, IC95% 0,09-1,40) e HPV 31, 33 e 45 (RR 0,31, IC95% 0,06-1,58) tra ragazzi di età 16-19 anni nei primi 4 anni; la diminuzione è risultata simile dopo 5-8 anni e non sono stati osservati cambiamenti significativi tra uomini di età 20-24 anni.

Le diagnosi di verruche anogenitali sono diminuite significativamente nei primi 4 anni tra le ragazze e le donne di età 15-19, 20-24 e 25-29 anni. Notevoli diminuzioni, seppur non significative, sono state osservate tra ragazzi non vaccinati di età 15-19 anni. Dopo 5-8 anni, la diminuzione delle diagnosi di verruche è stata significativa per le ragazze e donne di età 15-29 anni e per ragazzi e uomini di età 15-24 anni. Le diagnosi di verruche anogenitali sono diminuite significativamente del 67% (RR 0,33, IC95% 0,24-0,46) tra ragazze di età 15-19 anni, del 54% (RR 0,46, IC95% 0,36-0,60) tra le donne di età 20-24 anni e del 31% (RR 0,69, IC95% 0,53-0,89) tra le donne di età 25-29 anni. Tra i ragazzi di età 15-19 anni le diagnosi di verruche anogenitali sono diminuite significativamente del 48% (RR 0,52, IC95% 0,37-0,75) e del 32% tra gli uomini di età 20-24 anni (RR 0,68, IC95% 0,47-0,98). Nell'analisi per sottogruppi, diminuzioni significativamente maggiori sono state riscontrate negli studi condotti in paesi che avevano raccomandato la vaccinazione in coorti multiple di pazienti e con alta copertura vaccinale.

Infine, nei 4 anni successivi all'introduzione della vaccinazione HPV, sono state osservate diminuzioni significative in termini di CIN2+ soltanto tra ragazze sottoposte a screening di età 15-19 anni. Dopo 5-9 anni, invece, CIN2+ è diminuita significativamente del 51% (RR 0,49, IC95% 0,42-0,58) tra le ragazze sottoposte a screening di età 15-19 anni e del 31% (RR 0,69, IC95% 0,57-0,84) tra le donne di età 20-24 anni. Tuttavia, nello spesso periodo CIN2+ è aumentata significativamente del 19% (RR 1,19, IC95% 1,06-1,32) tra le donne sottoposte a screening e non vaccinate di età 25-29 anni e del 23% (RR 1,23 IC95% 1,13-1,34] tra le donne sottoposte a screening e non vaccinate di età 30-39 anni. Nell'analisi per sottogruppi, sono state osservate maggiori diminuzioni di CIN2 + tra ragazze e donne nei paesi con alta copertura vaccinale. Inoltre, sono state osservate maggiori diminuzioni di CIN2 + nei paesi con utilizzo del vaccino bivalente rispetto ai paesi che hanno implementato l'uso del vaccino quadrivalente. Al contempo, CIN2 + è significativamente aumentata tra le donne non vaccinate di età 25-29 e 30-39 anni.

Questa revisione sistematica e meta-analisi, che comprende i dati da 14 paesi ad alto reddito, mostra un significativo impatto della vaccinazione HPV su tre endpoint nei primi 9 anni dall'introduzione della vaccinazione. Durante questo periodo, le infezioni sostenute da HPV 16 e 18, le diagnosi di verruche anogenitali e CIN2+ sono diminuite significativamente tra ragazze e ragazzi di diversi gruppi di età. Ad esempio, 5-8 anni dopo l'introduzione della vaccinazione HPV, le diagnosi di verruche anogenitali sono diminuite dell'88% tra le ragazze e dell'86% tra i ragazzi di età < 20 anni nei paesi con alta copertura vaccinale, rispetto al 44% tra le ragazze e l'1% tra i ragazzi nei paesi con bassa copertura vaccinale. Il presente studio è stato il primo a mostrare, in un contesto di reale pratica clinica, il beneficio della vaccinazione HPV in coorti multiple di pazienti provenienti da diversi paesi con elevata copertura vaccinale. Tali risultati rafforzano la recente posizione dell'OMS, che ha raccomandato la vaccinazione HPV in coorti di pazienti di differenti gruppi di età. Sebbene i risultati di tale studio debbano essere interpretati con cautela, per la prima volta vengono presentate le stime dell'impatto positivo della vaccinazione HPV su CIN2+, endpoint che maggiormente si correla al cancro della cervice e riconosciuto come valido proxy dalle agenzie regolatorie per la valutazione dell'efficacia del vaccino contro il cancro della cervice. Di particolare interesse sono i risultati che mostrano aumenti degli endpoint correlati all'HPV in specifici sottogruppi di pazienti, come l'aumento delle diagnosi di verruche anogenitali tra uomini di età 25-39 anni e di CIN2 + tra donne sottoposte a screening di età 25-39 anni. I dati provenienti da diversi paesi suggeriscono che tali aumenti sono iniziati prima dell'introduzione della vaccinazione HPV e che le ragioni che sottendono tali incrementi potrebbero essere numerose, come l'aumento del numero di partner sessuali per individuo, l'aumento della consapevolezza da parte della popolazione generale circa le verruche anogenitali e una migliore diagnosi delle stesse da parte degli operatori

sanitari o anche cambiamenti nelle raccomandazioni di screening nei diversi paesi. Il presente lavoro si caratterizza, infine, per una serie di limitazioni: non vi è una correlazione certa tra la vaccinazione HPV e i cambiamenti degli endpoint osservati; il numero di studi disponibili per gli endpoint valutati era talora estremamente esiguo; tutti gli studi inclusi erano stati condotti su una popolazione di pazienti in paesi ad alto reddito.

I risultati di questa meta-analisi rappresentano un'ulteriore prova a supporto degli effetti sostanziali della vaccinazione HPV sulle infezioni da HPV 16, 18, 31, 33 e 45, sulle diagnosi di verruche anogenitali e CIN2 +. I programmi di vaccinazione multi-coorte e l'elevata copertura vaccinale hanno condotto ad un maggiore e più rapido impatto sulla popolazione. A questo punto, sarà fondamentale garantire il continuo monitoraggio degli effetti della vaccinazione HPV al fine di valutarne gli effetti nella loro interezza, anche nei paesi a basso e medio reddito.

Riferimento bibliografico: Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Jun 26. pii: S0140-6736(19)30298-3.

Parole chiave: vaccinazione HPV, effetto sulla popolazione, reale pratica clinica, revisione sistematica, meta-analisi.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse; lo studio è stato finanziato da WHO, Canadian Institutes of Health Research, Fonds de recherche du Québec – Santé.

Eventi cardiovascolari da inibitori della PCSK9: metanalisi di studi randomizzati e controllati

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nei paesi occidentali. Tra i diversi fattori di rischio, elevati livelli di colesterolo LDL (C-LDL) giocano un ruolo importante nell'eziopatogenesi delle malattie cardiovascolari. A tal proposito, infatti, è ormai acclarato che la riduzione dei livelli di C-LDL si associa in maniera lineare alla riduzione del rischio cardiovascolare. La Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9) è una serina proteasi in grado di influenzare i livelli circolanti di C-LDL; essa, infatti, legandosi ai recettori delle LDL ne impedisce il riciclo a livello della membrana cellulare epatica e quindi l'assorbimento. Inibendo l'attività di tale proteina è possibile determinare una maggiore captazione epatica di C-LDL con conseguente riduzione dei livelli circolanti. Quanto appena descritto rappresenta il meccanismo di azione di due anticorpi monoclonali, oggi disponibili, che mediante il legame alla PCSK9 circolante, inibisce la degradazione dei recettori per le LDL con conseguente aumento della clearance epatica e riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo fino al 60%.

Sulla base di tali considerazioni, la presente metanalisi è stata condotta con l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e tollerabilità delle terapie a base di anticorpi anti PCSK9, focalizzando l'attenzione sugli esiti cardiovascolari prendendo in considerazione tutti gli studi clinici controllati e randomizzati ad oggi disponibili e aggiornando i risultati recentemente pubblicati dello studio ODYSSEY OUTCOMES.

Per tale metanalisi, condotta in accordo alle linee guida Prisma, sono stati utilizzati i seguenti database, Pubmed, Medline e Embase effettuando la ricerca fino al mese di gennaio 2019 mediante l'utilizzo di parole chiave, quali "alirocumab", "evolcumab", "AMG145", "REGN727", "sar236553", "studi randomizzati e controllati", "trial", "studio interventistico", "trial randomizzato e controllato" e "umani". Inoltre, è stata effettuata una ricerca manuale di altri studi o revisioni sistematiche potenzialmente utili ai fini del presente studio. Gli autori hanno limitato l'analisi principale ai farmaci oggi disponibili in commercio, ovvero alirocumab e

evolocumab. Tuttavia, gli studi relativi al bococizumab (anticorpo monoclonale il cui programma di sviluppo è stato interrotto a causa dell'elevata incidenza di eventi avversi da immunogenicità) sono stati comunque presi in considerazione e i relativi risultati sono stati analizzati in un'analisi secondaria. Relativamente ai criteri di inclusione, la presente metanalisi ha selezionato studi clinici di fase II o III in cui l'inibitore PCSK9 fosse confrontato con placebo; inoltre, sono stati considerati studi con dati riportati relativi ad eventi cardiovascolari, mortalità cardiovascolare, mortalità da tutte le cause ed eventi avversi gravi. Relativamente alla durata del trattamento con inibitori PCSK9, questa doveva superare le 8 settimane. Dalla metanalisi sono stati, invece, esclusi casi clinici e studi non controllati. L'analisi è stata focalizzata sul dosaggio degli inibitori PCSK9 utilizzato negli RCT di fase III, ad esempio 140 mg ogni 2 settimane e 420 mg ogni 4 per evolocumab e 75 mg o 150 mg, rispettivamente ogni due e quattro settimane, per arilocumab. In maniera indipendente, due autori, a prescindere dall'identificazione dello studio, hanno estratto le informazioni relative al disegno di studio, alla popolazione selezionata, al tipo di intervento e agli esiti clinici. Inoltre, sono stati raccolti i seguenti dati: cognome del primo autore, anno di pubblicazione, tipo di studio, caratteristiche dei pazienti, numero e età media dei partecipanti, eventuale anamnesi farmacologica, tipo di intervento, tipo di controllo, periodo mediano di monitoraggio. Un terzo autore ha poi provveduto ad un controllo crociato delle informazioni. Mortalità da tutte le cause e mortalità cardiovascolare sono stati definiti come endpoint primari; come endpoint secondari, invece, sono stati considerati gli eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, angina instabile, rivascolarizzazione, scompenso cardiaco, eventi cerebrovascolari, stroke) ed eventi avversi gravi. I dati sono stati analizzati in base al principio dell'intention-to-treat. Gli odds ratio (OR) ed i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati utilizzati nelle statistiche riassuntive. Per gli esiti clinici rari è stata utilizzata una correzione continua dello 0,5 per gli eventi rari, comunemente utilizzata nell'ambito degli studi interventistici quando non si osserva alcun evento in uno dei bracci. Mediante il metodo di Mantel & Haenzel (modello ad effetti fissi) e di DerSimonian & Laird (modello ad effetti casuali) le stime sono state raggruppate. In caso di eterogeneità significativa, sono stati presentati i risultati del modello ad effetti casuali. L'eterogeneità tra studi è stata testata mediante il test Q di Cochrane e misurata con il test dell'I². I potenziali bias di pubblicazione per gli eventi cardiovascolari, eventi avversi gravi, morte cardiovascolare e mortalità da tutte le cause sono stati calcolati usando il funnel plot e il test di Egger. Sono state poi condotte analisi di sensibilità per esiti in studio mediante l'esclusione sequenziale per ogni singolo trial sulla base della durata del monitoraggio (più lungo di un anno). Tutti i risultati sono stati considerati significativi per valori di $p < 0,05$. Dalla ricerca sono emersi, inizialmente, 375 articoli di cui 330 sono stati esclusi o perché duplicati o perché non rilevanti ai fini metanalitici. Sono stati, dunque, selezionati 45 articoli potenzialmente eleggibili. Infine, sono stati inclusi nel lavoro metanalitico 28 trial di confronto tra o evolocumab o arilocumab vs placebo, per un totale di 62.281 pazienti (33.204 nel braccio con anticorpi anti PCSK9 e 29.077 assegnati a placebo). In generale la durata del follow-up è risultata compresa tra 8 fino a 208 settimane. Dei 28 studi, 13, per un totale di 31.547 soggetti trattati con arilocumab o evolocumab e 27.957 assegnati a placebo, sono stati inclusi nell'analisi della mortalità da tutte le cause. I risultati hanno suggerito che il trattamento con inibitori della PCSK9 non rappresenta un fattore in grado di influenzare la mortalità da tutte le cause se confrontato con placebo (OR 0.93 [95% IC, 0.85-1.03]). Per l'analisi relativa all'incidenza di eventi cardiovascolari sono stati inclusi 20 studi per un totale di 32.329 pazienti trattati con gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 e 28.549 con placebo. Da tale analisi è emerso che il trattamento con inibitori della PCSK9 è associato ad una significativa riduzione di eventi cardiovascolari rispetto al placebo (OR 0.83 [95% IC, 0.78-0.87]). Su tali risultati hanno inciso soprattutto i due trial più importanti, lo studio FOURIER e l'ODYSSEY OUTCOMES, relativi ad esiti cardiovascolari. Quando gli autori hanno poi preso in considerazione i due principali eventi cardiovascolari, ovvero l'infarto del miocardio e l'ictus, i dati hanno suggerito che gli inibitori della PCSK9 sono associati ad una significativa riduzione di entrambi (per l'infarto del miocardio, OR 0.78 [95% IC, 0.72-0.84]; per l'ictus, OR 0.77 [95% IC, 0.67-0.89]). Nonostante tali risultati positivi, anche questi in parte dovuti all'inclusione nella metanalisi dello studio FOURIER e l'ODYSSEY OUTCOMES, da un'analisi che ha incluso 10 studi (per un totale di 30.393 pazienti con inibitori PCSK9 e 29.913 trattati con placebo) non è emersa una differenza statisticamente significativa in termini di mortalità cardiovascolare tra i due tipi di intervento (OR 0.94 [95% IC, 0.83-1.07]). 28 studi sono stati inclusi per l'analisi degli eventi avversi

gravi. Dai risultati è emersa una significativa riduzione dell'incidenza degli eventi avversi gravi, pari al 5%, nel gruppo trattato con anticorpi monoclonali anti PCSK9 (OR 0.95, [95% IC, 0.91-0.99]). Per ogni esito considerato non è emersa un'eterogeneità significativa tra gli studi inclusi.

In conclusione, i risultati della presente metanalisi confermano due punti principali: innanzitutto, la terapia farmacologica a base di inibitori della PCSK9, in grado di ridurre in maniera significativa i livelli circolanti di C-LDL, impatta positivamente sugli esiti cardiovascolari. Inoltre, tali farmaci si caratterizzano di un discreto profilo di tollerabilità. Tuttavia, dai risultati sembrerebbe che il trattamento farmacologico con inibitori della PCSK9 non riduca in maniera significativa la mortalità cardiovascolare, suggerendo dunque la necessità di condurre ulteriori studi.

Riferimento bibliografico: Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019 May;143:143-150. doi: 10.1016/j.phrs.2019.03.021.

Conflitto di interesse: uno degli autori dichiara di aver ricevuto finanziamenti e onorari come componente di advisory board, come consulente e relatore per alcune aziende farmaceutiche

Parole chiave: alirocumab, evolocumab, AMG145, REGN727, sar236553, studi randomizzati e controllati, trial, studio interventistico, trial randomizzato e controllato, soggetti umani.

Possibile uso dell'olio essenziale di bergamotto nel trattamento dei sintomi neuropsichiatrici e del dolore nei pazienti con demenza

A cura della Prof.ssa Lara Testai

La demenza è una condizione caratterizzata da progressiva perdita di memoria, pensiero, orientamento, comunicazione e comprensione. L'impatto sulla comunità è veramente imponente, 50 milioni di persone ne soffrono e si stima che nel 2050 il numero si triplicherà. La più comune forma di demenza è il morbo di Alzheimer (AD). Solitamente la qualità della vita di questi pazienti è compromessa oltre che dai disturbi cognitivi dai sintomi neuropsichiatrici (SNP), in particolare dall'ansietà, la depressione, l'irritabilità e l'apatia, che si presentano in quasi il 50% dei malati e sono considerati prodromici all'AD. Infatti alla base di questi sintomi sembra esserci già un'alterazione nella neurotrasmissione colinergica, come confermato dal fatto che agenti anticolinergici accentuano i sintomi e colinomimetici li riducono.

Accanto a queste evidenze, altri neurotrasmettitori si ritiene che siano coinvolti, tra questi il sistema glutammatergico e GABAergico sono sbilanciati e, recentemente, è stata ipotizzata un'alterazione nell'equilibrio tra sistema colinergico e serotoninergico; mettendo in luce un quadro estremamente complesso. Dal punto di vista farmacologico vengono utilizzati antipsicotici atipici, e a questo proposito il risperidone è considerato il farmaco più sicuro; comunque altri agenti come pimavanserina e lumateperone si sono dimostrati efficaci.

In questo contesto l'aromaterapia è considerata una valida terapia complementare per il trattamento dell'agitazione nei pazienti affetti da AD, e a questo proposito molto impiegato e con un buon profilo di sicurezza è l'olio essenziale di *Melissa officinalis*.

Negli studi preclinici, l'olio essenziale di bergamotto (BEO) ha dimostrato di avere effetti ansiolitici analoghi al diazepam nel test dell'open field; ma a differenza del diazepam non riduce lo stato di vigilanza. L'utilizzo dell'aromaterapia con BEO genera un incremento nei livelli ippocampali di taurina, aspartato e glicina, ma anche dei neurotrasmettitori glutammato e GABA. Il meccanismo d'azione di BEO, che non vede il coinvolgimento dei recettori delle benzodiazepine, visto che il flumazenil non ha alcun effetto inibitorio, è legato al rilascio di glutammato. Difatti è stato ipotizzato che la somministrazione di BEO in vivo attivi a basse dosi l'esocitosi presinaptica di glutammato e ad alte dosi il rilascio di glutammato attraverso il carrier Ca⁺⁺-indipendente. Questo meccanismo a sua volta può modulare altre neurotrasmissioni disregolate nei pazienti affetti da demenza.

Altro sintomo molto comune nei pazienti affetti da AD è l'alterazione nella percezione nocicettiva e in questo contesto BEO somministrato per via inalatoria ha mostrato interessanti effetti sia sul dolore infiammatorio che neuropatico. La modulazione della trasmissione glutammatergica potrebbe essere la chiave di lettura anche dell'azione analgesica, visto che le sinapsi glutammatergiche sono coinvolte nella regolazione del rilascio di mediatori oppioidi ed endocannabinoidi.

A fronte di questi promettenti risultati su modelli animali e cellulari, attualmente mancano evidenze cliniche di efficacia a supporto dell'impiego di BEO nella gestione dei sintomi neuropsichiatrici e del dolore nei pazienti con AD e più in generale con demenza.

Keywords: demenza, morbo di Alzheimer, sintomi neuropsichiatrici, dolore, olio essenziale di bergamotto, aromaterapia.

Bibliografia: Scuteri D., Rombolà L., Morrone L.A., Bagetta G., Sakurada S., Sakurada T, Tonin P., Corasaniti M.T. Neuropharmacology of the neuropsychiatric symptoms of dementia and role of pain: essential oil of bergamot as a novel therapeutic approach. Int. J. Mol. Sci. 2019;20, 3327.

Tempistica di utilizzo dei nuovi farmaci anti-epilettici: presto è meglio?

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

L'epilessia è uno fra i più comuni disordini neurologici e si manifesta con convulsioni conseguenti ad un'attività cerebrale anomala ed eccessiva. L'obiettivo della terapia farmacologica, è quello di lasciare il paziente libero da convulsioni, minimizzando gli effetti avversi. Durante gli ultimi trent'anni, sono entrati in commercio nuovi farmaci vantaggiosi in termini di farmacocinetica, tollerabilità e interazioni farmacologiche. Tuttavia, nonostante la comprovata efficacia terapeutica dei farmaci antiepilettici, un terzo dei pazienti con epilessia rimane refrattario alla terapia, e circa la metà sviluppa almeno un evento avverso.

I farmaci antiepilettici di terza generazione sono associati ad una minore possibilità di sviluppare interazioni, probabilmente perché non presentano importanti attività di inibizione e/o attivazione degli enzimi epatici. Alcuni dei farmaci di terza generazione, ad esempio lacosamide e perampanel, sono caratterizzati da un meccanismo d'azione che offre nuove opzioni di terapia combinata, e risulta quindi importante determinare quale possa essere l'appropriata combinazione di farmaci antiepilettici.

Lo studio è finalizzato a descrivere i fattori che orientano la scelta del trattamento con i nuovi farmaci antiepilettici, in particolare quelli di terza generazione, quali lacosamide, eslicarbazepina, perampanel e brivaracetam.

Ad oggi, solamente i trial clinici forniscono informazioni complete relative ad efficacia, sicurezza e tollerabilità degli antiepilettici di terza generazione, e sono pochi gli studi comparativi condotti fra vecchi e nuovi farmaci antiepilettici, o studi head-to-head fra i diversi antiepilettici di terza generazione. Inoltre, è necessario identificare le sottopopolazioni di pazienti che potrebbero maggiormente trarre beneficio dal trattamento con questi nuovi farmaci. Recenti studi condotti su perampanel hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti con convulsioni miocloniche refrattarie alla terapia. Lacosamide e brivaracetam sono somministrati come soluzione intravenosa, in grado di evitare sia il rischio di esacerbazione delle convulsioni, sia il rischio di una scarsa tolleranza associata allo switch verso diversi farmaci antiepilettici. Queste proprietà rendono lacosamide e brivaracetam farmaci ideali per il trattamento di pazienti critici. Questi farmaci non sono approvati per il trattamento dello stato epilettico, e le evidenze disponibili riguardo all'uso di lacosamide e brivaracetam in questa patologia sono ristrette a case reports e serie di casi. Pertanto, sono necessari studi prospettici volti a determinare sia le tempistiche di trattamento ottimali in pazienti con stato epilettico, sia efficacia e sicurezza della terapia in questa categoria di pazienti. I farmaci antiepilettici di terza generazione, oltre alla possibilità di offrire una migliore

tollerabilità, effetti avversi meno gravi e minori interazioni farmacologiche, sembrano avere un miglior profilo farmacocinetico rispetto ai farmaci di prima e seconda generazione. Di fatto, nonostante non abbiano dimostrato superiorità rispetto ai farmaci precedenti, gli antiepilettici di terza generazione potrebbero essere utilizzati nella fase iniziale del trattamento farmacologico. I risultati di un recente studio retrospettivo multicentrico della durata di un anno, hanno mostrato che la libertà da convulsioni e la permanenza in terapia erano risultate significativamente più alte quando perampanel veniva utilizzato come terapia add-on dopo una precedente terapia con al massimo due farmaci antiepilettici, rispetto ad essere introdotto a seguito di una precedente terapia con tre o più farmaci antiepilettici. Tuttavia, se le convulsioni sono ben controllate attraverso un farmaco di prima o seconda generazione, e gli eventi avversi sono minimi, non è né consigliato né necessario passare ad un farmaco di terza generazione senza una specifica ragione clinica.

Nonostante l'avanzamento della terapia farmacologica, un terzo dei pazienti rimane refrattario al trattamento. L'anticipazione della terapia con i farmaci di terza generazione potrebbe consentire di evitare complicanze legate a reazioni avverse e interazioni farmacologiche. Tuttavia, ulteriori studi comparativi sono necessari per determinare l'esatta posizione in terapia degli antiepilettici di terza generazione rispetto ai farmaci delle generazioni precedenti.

Parole chiave: antiepilettici di terza generazione, epilessia, tempistica di trattamento

Conflitto d'interessi: nessuno

Bibliografia: de Biase S, Nilo A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Merlino G. Timing use of novel anti-epileptic drugs: is earlier better? Expert Rev Neurother. 2019 Jul 1:1-10. doi: 10.1080/14737175.2019.1636649.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Migrazione del catetere venoso: uno studio trasversale con valutazione economica dei dispositivi di stabilizzazione ad adesività cutanea o ad ancoraggio sottocutaneo per la sicurezza dei cateteri venosi

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Con l'allungarsi dell'aspettativa di vita, sempre più pazienti richiedono l'impiego di dispositivi di accesso venoso centrale soprattutto in oncologia ed ematologia. Nel Regno Unito, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) stima che ogni anno circa 150.000 pazienti siano potenziali candidati a ricevere un catetere venoso ad inserzione periferica (PICC). Esiste sempre di più la necessità di un accesso venoso per la terapia antitumorale sistemica in pazienti con vari livelli di assistenza e complicanze, derivate dall'impiego di dispositivi di accesso venoso e dallo schema di trattamento. Una gestione sicura ed efficace del cambio di medicazione viene spesso compromessa dal rischio di migrazione del catetere. Il presente studio è stato svolto presso il Belfast City Hospital, un ospedale universitario che fornisce assistenza locale e specialistica, in diversi campi fra cui l'oncologia e possiede al suo interno l'Infusional Services Team (IST), un servizio ospedaliero di assistenza infermieristica con vasta esperienza nella gestione di accessi vascolari, terapie endovenose e trattamenti correlati per i pazienti oncologici ed ematologici. Una responsabilità di questo servizio è l'inserimento di PICC, normalmente utilizzati per fornire un'ampia varietà di terapie endovenose, dagli antibiotici ai trattamenti chemioterapici, potenzialmente vescicanti. L'IST ha stabilito che la migrazione del PICC può spesso determinare l'interruzione della terapia con conseguenti complicanze cliniche ed aumento dei costi sanitari. L'IST ha osservato nella loro struttura una serie di casi di migrazione del catetere che hanno portato ad uno spostamento della punta o ad una completa dislocazione, con conseguente sostituzione del dispositivo. Questi eventi si sono verificati durante la sostituzione della medicazione quando il dispositivo di stabilizzazione ad adesività

cutanea (AESD) è stato rimosso, lasciando il dispositivo non protetto, nonostante il blocco tramite cerotto del tubo di estensione del catetere. L'aggiunta di ulteriori dispositivi ad adesività cutanea al paziente ed il posizionamento non ottimale della punta, aumentano rispettivamente, il rischio di lesioni cutanee correlate al cerotto ed il tasso di occlusione e/o trombosi correlata al catetere. Inoltre, la malposizione ha il potenziale di provocare morbilità cliniche, come processi infettivi.

I tassi di migrazione per gli AESD, come lo StatLock (Bard Access Systems, Salt Lake City, UT, USA), sono stati riportati essere pari al 12% e determinano le succitate complicanze in circa 18.000 pazienti/anno. Recenti studi clinici hanno evidenziato che l'uso del dispositivo di stabilizzazione ad ancoraggio sottocutaneo (SESD), come lo SecurAcath (Interrad Medical, Plymouth, MN, USA), consente di risparmiare tempo durante i cambi di medicazione rispetto all'impiego di StatLock e risulta altamente efficiente ed economico nell'assicurare la stabilità del PICC a medio (14-30 giorni) e a lungo termine (oltre 30 giorni). L'opzione SESD ha avuto un impatto positivo sull'organizzazione clinica, riducendo le complicazioni meccaniche, il numero di sostituzioni del PICC ed il rischio di interruzione della terapia. Gli AESD sono stati inizialmente sviluppati in risposta alle scarse prestazioni delle suture per la sicurezza del catetere venoso centrale (CVC) e per prevenire lesioni accidentali da ago. Come le suture, anche questi dispositivi adesivi possono fornire una sicurezza immediata; tuttavia, nel tempo, possono verificarsi degenerazione adesiva e allentamento.

Scopo del presente studio è stata la valutazione, a livello di impatto economico e di soddisfazione da parte sia dell'operatore sanitario che del paziente, di due tecnologie volte ad assicurare la stabilizzazione del catetere venoso inserito perifericamente, così da evitarne la migrazione e spostamento, aspetto di preoccupazione frequente ma spesso sottovalutata.

Gli specialisti clinici dell'IST del Belfast City Hospital hanno eseguito una pre- e post-analisi su tutti i PICC collocati nel 2013 ed una successiva analisi con la nuova tipologia di dispositivi, a partire dal 2015. Il SESD è stato presentato al personale nel giugno 2014, con un corso di formazione dedicato di 6 mesi prima dell'inizio dell'impiego clinico e della successiva raccolta dei dati. Tutti i pazienti sono stati monitorati per la migrazione e lo spostamento del catetere utilizzando un apposito diario.

Nel periodo 2013 sono stati inseriti 1.111 PICC. Durante questo periodo, 66 PICC (5,94%) hanno presentato problemi di migrazione o spostamento tanto da richiedere la sostituzione del catetere. La raccolta dei dati non ha incluso i piccoli incidenti migratori che non hanno determinato la sostituzione del dispositivo. Non sono stati registrati costi aggiuntivi associati alla migrazione del PICC come ad esempio l'accertamento radiografico o interventi per la gestione di eventuale occlusione. La migrazione del PICC è stata spesso sottostimata tanto che risulta difficile la sua determinazione con la normale documentazione clinica, nonostante la presenza di uno studio osservazionale dedicato da parte dell'IST. Successivamente al periodo di formazione sul dispositivo sottocutaneo e cioè fra gennaio e dicembre 2015 sono stati inseriti 1.139 PICC che non hanno prodotto casi (0,0%) di migrazione ed eventuale sostituzione del catetere. Il corso di formazione del personale sul dispositivo ha determinato una risposta positiva da parte del personale coinvolto, evidenziando una soddisfazione generale da parte sia dei pazienti che dei clinici. I costi associati alla sostituzione del catetere durante il periodo di impiego dei dispositivi ad adesività cutanea sono stati calcolati utilizzando una spesa media per inserimento, basata sui costi del materiale richiesto per la procedura e della sostituzione dell'AESD per ogni cambio di medicazione. La spesa associata al protocollo per il cambio della medicazione è risultata paragonabile in entrambi i gruppi studiati. Tuttavia, è stata osservato che l'impiego di SESD determina costi minori, rimanendo in situ per l'intero tempo di permanenza del PICC, con un risparmio per paziente pari a circa 81,92 euro, tenendo conto dell'ampia varietà di terapie farmacologiche e di intervalli di ospedalizzazione. In particolare, la popolazione di pazienti, ricoverata in oncologia o ematologia, ha avuto un tempo di permanenza medio di 6 mesi e con cambio di medicazione normalmente a 7 giorni o in caso di compromissione dell'integrità della medicazione.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che l'ancoraggio sottocutaneo del catetere venoso offre sia al paziente che allo specialista un'alternativa sicura, efficace ed economica per la

stabilizzazione del dispositivo in pazienti non in grado di tollerare dispositivi ad adesività cutanea. L'uso dei dispositivi SED ha evidenziato un rischio ridotto di spostamento, migrazione o malposizione del catetere, nonché di sviluppo di trombosi o infezioni catetere correlate.

Parole chiave: catetere venoso, dispositivi di stabilizzazione ad adesività cutanea, dispositivo di stabilizzazione ad ancoraggio sottocutaneo

Conflitto d'interesse: Nessuno.

Riferimento bibliografico:

McParlan D, et al. Intravascular catheter migration: A cross-sectional and health-economic comparison of adhesive and subcutaneous engineered stabilisation devices for intravascular device securement. J Vasc Access. 2019 Jun 4:1129729819851059. doi:10.1177/1129729819851059.

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 Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) 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"](#)



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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.