



Newsletter numero 286 del 01.11.2020

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

- Remdesivir per il trattamento della Covid-19— Report Finale
- Dapagliflozin nel trattamento di pazienti affetti da malattia renale cronica: risultati di uno studio clinico randomizzato multicentrico
- Micofenolato mofetile per la sclerosi sistemica: l'esposizione al farmaco mostra una considerevole variazione interindividuale - uno studio prospettico osservazionale
- Lenvatinib aumenta il tempo di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio intermedio, refrattario alla chemoembolizzazione transarteriosa: analisi "data mining" di uno studio di coorte multicentrico.
- Utilizzo di tocilizumab in pazienti affetti da COVID-19 presso i reparti di terapia intensiva: risultati di uno studio osservazionale multicentrico

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Implementazione e valutazione delle linee guida per il lavaggio del catetere endovenoso periferico corto: uno studio randomizzato con disegno a cluster stepped wedge
- I dispositivi medici nella pratica allergologica
- Lesioni da pressione correlate a dispositivi medici nei neonati e bambini

Remdesivir per il trattamento della Covid-19— Report Finale*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Nel corso della pandemia da Sars-Cov-2, è stato valutato il potenziale beneficio di diverse strategie terapeutiche per il trattamento della malattia Covid-19, tuttavia, ad oggi, nessun antivirale si è dimostrato efficace. Il remdesivir (GS-5734), è un antivirale in grado di incorporarsi in catene nascenti di RNA virale, provocandone un'interruzione prematura. Il remdesivir è stato classificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come il candidato più promettente per la terapia del COVID-19.

Al fine di valutare l'efficacia e sicurezza di remdesivir in pazienti adulti ospedalizzati con infezione da Sars-Cov-2 confermata, gli autori del presente studio hanno condotto uno studio clinico adattativo randomizzato e controllato su piattaforma. Tale disegno ha consentito di condurre più di una fase III di sperimentazione clinica randomizzata e controllata con placebo. Nel presente studio, sono presentati i risultati della prima fase dello studio clinico di fase III multicentrico Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1).

I pazienti sono stati arruolati a partire dal 21 Febbraio 2020 fino al 19 Aprile. I pazienti eleggibili sono stati assegnati in maniera casuale, con rapporto 1:1, al braccio remdesivir o placebo. La randomizzazione è stata stratificata per centro partecipante e gravità della malattia all'arruolamento. La malattia è stata definita "grave" quando la ventilazione meccanica o il ricorso all'ossigeno erano necessari o la saturazione era al 94% (o più bassa) o, ancora, in caso di tachipnea (intesa come ≥ 24 atti respiratori al minuto). Il remdesivir è stato somministrato per via parenterale alla dose di 200 mg al giorno 1, seguita da quella di mantenimento di 100 mg/die a partire dal giorno 2 fino al giorno 10 o fino alla dimissione o morte del paziente. La somministrazione del placebo ha seguito lo stesso schema posologico del remdesivir. Oltre al farmaco sperimentale, tutti i pazienti erano in trattamento con lo standard di cura previsto nel sito di sperimentazione di pertinenza. I pazienti arruolati sono stati monitorati per 29 giorni a partire dal giorno 1. Lo stato clinico dei soggetti è stato valutato attraverso il punteggio del National Early Warning Score (NEWS) che fornisce la misurazione standardizzata della gravità della malattia in soggetti adulti. Il NEWS si fonda su 6 misurazioni di parametri fisiologici normalmente effettuate, quali la frequenza del respiro, la saturazione dell'ossigeno, la temperatura corporea, la pressione sistolica, la frequenza cardiaca e lo stato di coscienza. Ciascun parametro è graduato in livelli a ciascuno dei quali è attribuito un valore numerico; la somma dei valori fornisce la misurazione dello scostamento dalla fisiologia normale (il punteggio è compreso tra 0-20, dove i valori più elevati sono suggestivi di un più elevato rischio clinico). Sono stati registrati tutti gli eventi avversi gravi di grado 3 o 4 che hanno rappresentato un peggioramento in termini di gravità dal giorno 1 e quelli di qualsiasi grado dal giorno 2 che sono stati ritenuti verosimilmente correlati all'esposizione al farmaco. L'obiettivo primario dello studio è stato il tempo al recupero clinico fino al giorno 29. A tal riguardo i pazienti sono stati categorizzati al basale come segue: Categoria 1: soggetti non ospedalizzati e senza limitazioni relative ad attività fisiche; Categoria 2: pazienti non ospedalizzati, con alcune limitazioni nelle attività fisiche o che richiedono ossigeno-terapia o entrambe; Categoria 3: pazienti ospedalizzati, ma che non richiedono ossigeno-terapia; Categoria 4: pazienti ospedalizzati per i quali non è necessaria l'ossigeno-terapia, ma trattati farmacologicamente (o per il trattamento della malattia Covid-19 o per altre condizioni cliniche); Categoria 5: pazienti ospedalizzati per i quali è necessaria l'ossigeno-terapia; Categoria 6: pazienti ospedalizzati per i quali si rende necessaria la ventilazione meccanica non invasiva; Categoria 7: pazienti ospedalizzati per i quali è necessaria la ventilazione meccanica invasiva o l'ossigenazione extracorporea a membrana; Categoria 8: pazienti deceduti. L'obiettivo secondario chiave dello studio è rappresentato dallo stato clinico al giorno 15; altri obiettivi secondari sono stati il tempo al miglioramento di una categoria o di due a partire dal basale; lo stato clinico al giorno 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29; la modifica in media dello stato clinico dal giorno 1 al giorno 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29; il tempo alla dimissione o al raggiungimento del punteggio pari a 2 in base al NEWS dal giorno 1 al giorno 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29; la durata dell'ossigeno-terapia, della ventilazione meccanica non invasiva o invasiva o dell'ossigenazione extracorporea a membrana espressa in giorni fino al 29esimo giorno; l'incidenza e la durata

dell'uso di ossigeno, della ventilazione meccanica non invasiva o invasiva o dell'ossigenazione extracorporea a membrana; i giorni di degenza ospedaliera e la mortalità al giorno 14 e 28 dall'arruolamento. In termini di tollerabilità, tra gli obiettivi secondari, sono stati considerati gli eventi avversi gravi di grado 3 e 4 e gli altri, a prescindere dalla gradazione, che si sono verificati durante lo studio, la sospensione definitiva o temporanea della somministrazione del farmaco in sperimentazione ed eventuali anomalie laboratoristiche riscontrate. L'analisi statistica primaria è stata condotta stratificando per tempo di recupero con remdesivir vs placebo mediante il log-rank test, considerando anche la gravità della malattia. Per le analisi relative al tempo di recupero e al tempo al miglioramento i dati dei pazienti sono stati censurati fino al giorno 29. Inoltre, l'analisi statistica è stata condotta suddividendo la popolazione arruolata per sottogruppi in base al sesso, gravità della malattia al basale, categoria di età (18-39 anni; 40-64 anni; ≥ 65 anni), razza, etnia, durata dei sintomi prima della randomizzazione (misurata come ≤ 10 giorni o ≥ 10 giorni, in quartili e come mediana), centro clinico, presenza di condizioni cliniche concomitanti. Al fine di verificare l'effetto della gravità della patologia sul beneficio del trattamento farmacologico, gli autori hanno poi provveduto ad un'analisi post-hoc in cui è stata valutata l'interazione tra l'efficacia del trattamento con il punteggio al basale come variabile continua. L'esito primario è stato inizialmente il confronto dello stato clinico al giorno 15 rispetto alle 8 categorie prima descritte; tuttavia, in un secondo momento, l'esito è stato modificato come il tempo al recupero dal giorno 29 sulla base delle nuove evidenze cliniche relative alla Covid-19 che suggeriscono un decorso più lungo della malattia. Su 1114 pazienti potenzialmente eleggibili, 1062 sono stati arruolati e randomizzati; in particolare, 541 sono stati assegnati al gruppo sperimentale (remdesivir) e 521 al gruppo placebo. Inoltre, in base alla gravità della malattia all'arruolamento, 159 sono stati assegnati alla categoria "lieve-moderata" e 903 "grave". Dei 541 pazienti assegnati al braccio remdesivir, il 98,2% ha ricevuto il trattamento farmacologico. Inoltre, 52 soggetti hanno interrotto il trattamento prima del giorno 10 a causa dell'insorgenza di eventi avversi e altri 10 perché hanno ritirato il consenso informato. Un totale di 517 pazienti assegnati al trattamento sperimentale e 508 al gruppo placebo hanno completato lo studio fino al giorno 29. Un totale di 54 pazienti, inizialmente assegnati alla categoria di gravità di malattia lieve-moderata, a causa del peggioramento dello stato clinico sono stati poi assegnati alla categoria "grave" che quindi è risultata composta da 957 pazienti. L'età media dei pazienti è stata di 58,9 anni e il 64,4% di sesso maschile. Come effetto dell'evoluzione epidemiologica del contagio, il 79,8% dei pazienti è stato arruolato presso centri clinici americani, il 15,3% in Europa e il 4,9% in Asia. La maggior parte dei pazienti arruolati presentava all'arruolamento una o più patologie concomitanti e, tra queste, l'ipertensione e l'obesità sono state quelle più frequentemente riscontrate. In media il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la randomizzazione è risultato di 9 giorni. In totale, 957 pazienti hanno manifestato una forma grave di malattia e di questi, il 26,8% mostrava uno stato clinico rispondente alla categoria 7 (pazienti ospedalizzati per i quali è necessaria la ventilazione meccanica invasiva o l'ossigenazione extracorporea a membrana), il 18,2% alla categoria nella categoria 6 (pazienti ospedalizzati per i quali si rende necessaria la ventilazione meccanica non invasiva), il 41,0% nella categoria 5 (pazienti ospedalizzati per i quali è necessaria l'ossigeno-terapia) e il 13% nella categoria 4 (pazienti ospedalizzati per i quali non è necessaria l'ossigeno-terapia, ma trattati farmacologicamente). Nel corso dello studio 373 pazienti sono stati trattati con idrossiclorochina e 241 con glucocorticoidi. Relativamente all'obiettivo primario dello studio, è stato osservato che per i pazienti assegnati al gruppo remdesivir il tempo di recupero è stato più breve con un aumento del tasso di recupero del 29% rispetto al placebo (10 giorni in mediana rispetto ai 15 osservati con il placebo; rapporto tra i tassi di recupero, 1,29; intervallo di confidenza al 95% [IC], 1,12-1,49; $p < 0,001$). La stessa analisi, ma relativa ai pazienti con un grave stato clinico ($N=957$) ha dimostrato che i soggetti trattati con l'antivirale hanno ottenuto il recupero clinico 7 giorni prima rispetto al placebo con un aumento del tasso di recupero del 31% (rapporto tra i tassi di recupero, 1,31; intervallo di confidenza al 95% [IC], 1,12-1,52). Il più elevato tasso di recupero è stato riscontrato nei pazienti assegnati, rispetto al loro stato clinico al basale, nella categoria 5 (rapporto tra i tassi di recupero, 1,45; intervallo di confidenza al 95% [IC], 1,18-1,79). Un'analisi condotta correggendo per il punteggio al basale, considerato come covariata, ha prodotto risultati simili in termini di stima dell'effetto del trattamento. I pazienti sottoposti a randomizzazione durante i primi 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi hanno mostrato un tasso

di recupero pari a 1,37 (intervallo di confidenza al 95% [IC], 0,94-1,52). Il beneficio di remdesivir è risultato più evidente quando somministrato nelle fasi iniziali della malattia. Anche dalle analisi di sensibilità i dati sono risultati a favore del remdesivir con un aumento del tasso di recupero del 28%. Anche l'obiettivo secondario chiave dello studio, relativo allo stato clinico al giorno 15, è stato raggiunto. I pazienti che avevano ricevuto remdesivir hanno avuto il 50% di probabilità in più di migliorare entro il giorno 15 rispetto a quelli assegnati al placebo (OR, 1,5; IC 95%, 1,2-1,9), e l'effetto è stato mantenuto fino al giorno 29. Anche in termini di mortalità, un altro obiettivo secondario dello studio, la popolazione trattata con remdesivir ha mostrato una tendenza alla riduzione, rispetto al placebo sia al giorno 15 (6,7% vs 11,9%; hazard ratio-HR, 0,55; IC 95%, 0,36-0,83) che al giorno 29 (11,4 % vs. 15,2%, HR 0,73; IC 95%, 0,52-1,03). Un'analisi post-hoc, condotta con l'obiettivo di verificare eventuali differenze in termini di mortalità in base allo stato clinico al basale, ha dimostrato che nei pazienti per i quali l'ossigeno-terapia era necessaria (categoria 5) il remdesivir ha portato ad una riduzione significativa della mortalità al giorno 15 (3,1% vs 10,5%; HR, 0,28; IC 95%, 0,12-0,66) e al giorno 29 (4% vs 13%; HR, 0,30; IC 95%, 0,14-0,64). Inoltre, pazienti trattati con remdesivir hanno mostrato un tempo al miglioramento della condizione clinica al basale più breve rispetto a quelli assegnati al gruppo placebo (in mediana 7 giorni vs 9 giorni con tasso di recupero con un tasso di recupero pari a 1.23; IC 95%, 1.08 to 1.41). I pazienti nel braccio di trattamento con remdesivir hanno avuto un tempo di dimissione più breve o un punteggio NEWS di ≤ 2 rispetto al placebo, con un tempo mediano alla dimissione o NEWS ≤ 2 di 8 giorni con remdesivir e di 12 giorni con il placebo (HR: 1,27; IC 95%, 1,10-1,46). Inoltre, con il remdesivir si è osservato anche una riduzione della durata della degenza ospedaliera, oltre che del numero di giorni mediani con supporto di ossigeno (13 giorni vs 21 giorni) e dell'incidenza di ventilazione meccanica o di ossigenazione extracorporea a membrana. In termini di tollerabilità, nel corso dello studio 131 su 532 pazienti trattati con l'antivirale sperimentale hanno manifestato eventi avversi gravi; in particolare, con remdesivir sono stati osservati 47 casi di insufficienza respiratoria grave rispetto contro gli 80, invece, nel gruppo placebo. Nessun decesso è stato correlato al trattamento farmacologico. In 273 pazienti trattati con l'antivirale si sono manifestati eventi avversi di grado 3 o 4 rispetto ai 295 soggetti del gruppo placebo. Gli eventi avversi non gravi comunemente osservati sono stati: riduzione della filtrazione glomerulare, riduzione dei livelli di emoglobina, riduzione della conta linfocitaria, insufficienza respiratoria, anemia, ipertensione, iperglicemia, aumento dei livelli ematici della creatinina e del glucosio. In termini di incidenza, tali eventi avversi sono risultati confrontabili tra i due bracci di trattamento.

In conclusione i risultati del presente studio hanno dimostrato che remdesivir è superiore al placebo nel ridurre il tempo di recupero in soggetti adulti, ospedalizzati per Covid-19 rispetto al placebo.

Riferimento bibliografico: Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Oct 8:NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.

Conflitto di interesse: uno degli autori dello studio ha dichiarato i propri conflitti di interesse.

Parole chiave: Remdesivir, Covid-19, efficacia, tollerabilità.

Dapagliflozin nel trattamento di pazienti affetti da malattia renale cronica: risultati di uno studio clinico randomizzato multicentrico*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

La malattia renale cronica è associata a riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita, oltre che rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza di altre patologie. Ad oggi, si stima che circa 700 milioni di persone a livello globale siano affetti da malattia renale cronica. Gli unici farmaci in grado di rallentare il decorso di questa malattia appartengono alla classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ABRs). Inoltre, studi clinici su larga scala hanno evidenziato che gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (Sodium-glucose cotransporter 2 - SGLT2), indicati nel trattamento del diabete di tipo 2, si correlano ad un miglioramento della funzionalità renale anche in soggetti con malattia renale non correlata a diabete di tipo 2.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'inibitore SGLT2 Dapagliflozin in pazienti affetti da malattia renale cronica, con o senza diabete di tipo 2, è stato condotto uno studio clinico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

Lo studio è stato condotto in 286 centri presenti in 21 Paesi a livello globale dal 2 febbraio 2017 al 12 giugno 2020 ed è stato sponsorizzato da AstraZeneca. Sono stati considerati eleggibili per lo studio pazienti adulti con tasso di filtrazione glomerulare (Glomerular Filtration Rate - GFR) stimato compreso tra 25 e 75 ml/min per 1.73 m² di superficie corporea e con rapporto albumina/creatinina urinarie da 200 a 5000. Prima della selezione, tutti i partecipanti sono stati trattati per quattro settimane con una dose prestabilita di ACE inibitori o con ARB. Sono stati, inoltre, arruolati partecipanti impossibilitati all'assunzione di questi farmaci. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con diabete di tipo 1, rene policistico, nefrite da lupus o anticorpi anticitoplasma dei neutrofili associati a vasculite nonché i pazienti trattati con immunoterapia per la malattia renale cronica primaria o secondaria nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere placebo o dapagliflozin al dosaggio di 10 mg/die. La malattia renale cronica di secondo stadio era presente in meno del 10 % dei partecipanti al momento dell'arruolamento.

I pazienti hanno effettuato controlli medici periodici (follow-up) dopo 2 settimane e dopo 2, 4 e 8 mesi successivamente ogni 4 mesi dalla randomizzazione e una visita medica finale al termine dello studio. Durante ogni follow-up sono stati registrati i segnali vitali e sono stati analizzati campioni ematici e urinari. Inoltre, sono state raccolte informazioni sui potenziali esiti della sperimentazione, sull'insorgenza di eventi avversi, sulle terapie concomitanti e sull'aderenza al regime terapeutico. Dapagliflozin o placebo sono stati sospesi in caso di gravidanza o di insorgenza di chetosi diabetica.

L'outcome composito primario, valutato nell'analisi time-to-event, era rappresentato dalla prima manifestazione di: una riduzione di almeno il 50% del GFR stimato (confermato da una seconda misurazione di creatinina dopo ≥ 28 giorni), insorgenza di malattia renale all'ultimo stadio (definito come mantenimento della dialisi per ≥ 28 giorni, trapianto renale o GFR stimato < 15 ml/min per 1.73 m² confermato da una seconda misurazione dopo ≥ 28 giorni) o decesso per cause renali e cardiovascolari. Gli outcome compositi secondari (valutati anche nell'analisi time-to-event) erano rappresentati da: outcome composito renale, rappresentato da una riduzione sostenuta del GFR stimato di almeno il 50%, malattia renale all'ultimo stadio, decesso per cause renali; un outcome composito cardiovascolare definito come ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o decesso per cause cardiovascolari; e decesso per tutte le cause. Sono stati raccolti dati relativi agli eventi avversi comparsi durante lo studio, inclusi i dati relativi a reazioni avverse gravi, eventi avversi risultanti dalla sospensione del trattamento farmacologico ed eventi avversi di interesse (sintomi correlati a ipovolemia, eventi renali, ipoglicemia maggiore, fratture ossee, amputazioni e potenziale chetosi diabetica). Per la valutazione dell'efficacia primaria sulla popolazione è stata effettuata l'analisi intention-to-treat, che ha incluso tutti i partecipanti sottoposti a randomizzazione. Un modello di regressione di COX dei rischi proporzionali, stratificato in accordo agli stessi criteri della randomizzazione (diabete di tipo 2 e rapporto albumina/creatinina) e aggiustato per il GRF stimato iniziale, è stato usato per stimare il tasso di rischio (Hazard Ratio - HR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% per dapagliflozin confrontato con placebo per gli outcome primari e

secondari. I sottogruppi sono stati valutati con l'uso dello stesso modello di regressione di Cox del rischio proporzionale. Un modello misto per misure ripetute è stato usato per analizzare i cambiamenti nel GFR stimato nell'analisi on-treatment della popolazione.

Da Febbraio 2017 a ottobre 2018, sono stati analizzati un totale di 7517 possibili candidati, di cui 4304 sono stati selezionati come partecipanti e randomizzati. L'età media (\pm deviazione standard - DS) era di 61.8 ± 12.1 anni e 1425 partecipanti (33.1%) erano di genere femminile. Il valore medio del GFR stimato era di 43.1 ± 12.4 ml/min per 1.73 m^2 , il tasso mediano del rapporto albumina/creatinina urinario era di 949 e 2906 partecipanti (67.5%) erano affetti da diabete di tipo 2. Alla conclusione dello studio, il follow-up mediano è stato di 2.4 anni. Dapagliflozin è stato sospeso in 274 partecipanti, mentre il placebo è stato sospeso in 309 (12.7% e 14.4% rispettivamente). In totale, 4289 partecipanti (99.7%) hanno completato lo studio. Undici partecipanti (0.3%) hanno ritirato il consenso. Gli outcome compositi primari sono manifestati in 197 partecipanti (9.2%) nel gruppo dapagliflozin e in 312 partecipanti (14.5%) nel gruppo placebo (hazard ratio, 0.61; intervallo di confidenza (IC) 95%, da 0.51 a 0.72; $p < 0.001$). Il tasso di evento di tutti i componenti degli outcome compositi è risultato a favore di dapagliflozin. L'effetto di dapagliflozin sugli outcome primari è stato generalmente consistente tra i sottogruppi. Nei partecipanti con diabete di tipo 2 l'hazard ratio per gli outcome primari era di 0.64 (IC 95%, da 0.52 a 0.79) rispetto a 0.50 (IC 95%, da 0.35 a 0.72) nei partecipanti senza diabete di tipo 2. L'incidenza di ogni outcome secondario è stata più bassa nel gruppo dapagliflozin rispetto al gruppo placebo. L'hazard ratio per l'outcome composito renale è stato di 0.56 (IC 95%, da 0.45 a 0.68, $p < 0.001$). L'hazard ratio per l'outcome composito cardiovascolare era di 0.71 (IC 95%, da 0.55 a 0.92; $p = 0.009$). I pazienti deceduti per tutte le cause erano 101 nel gruppo dapagliflozin (4.7%) e 146 (6.8%) nel gruppo placebo (0.69, CI 95%, da 0.53 a 0.88, $p = 0.004$). I quadrati minimi medi (\pm SE) per il GFR stimato dipendenti dall'inizio a 30 mesi nei gruppi dapagliflozin e placebo sono stati di -2.86 ± 0.11 e -3.79 ± 0.11 ml/min per 1.73 m^2 di superficie corporea per anno, rispettivamente, con una differenza infragruppo di 0.93 ml/min per 1.73 m^2 di superficie corporea per anno (IC 95%, da 0.61 a 1.25). Durante le prime 2 settimane, è stata evidenziata una maggiore riduzione del GFR stimato nel gruppo dapagliflozin rispetto al gruppo placebo (-3.97 ± 0.15 vs -0.82 ± 0.15 ml/min per 1.73 m^2). Successivamente, il cambiamento annuale della media di GFR stimato era minore con dapagliflozin rispetto al placebo (-1.6715 vs -0.82 ± 0.11 e -3.5915 vs -0.82 ± 0.11 ml/min per 1.73 m^2 , rispettivamente), per una differenza tra i gruppi di 1.92 ml/min per 1.73 m^2 per anno (IC 95%, da 1.61 a 2.24).

L'incidenza di eventi avversi, in particolare gravi, era complessivamente simile tra i due gruppi. La chetoacidosi diabetica è stata riportata in due partecipanti in trattamento con placebo, mentre non si è manifestata in nessun paziente del gruppo dapagliflozin. Né la chetoacidosi né l'ipoglicemia grave sono state osservate in pazienti senza diabete di tipo 2. Infine, è stato riferito un unico caso confermato di gangrena di Fournier nel gruppo placebo.

I pazienti con malattia renale cronica che hanno ricevuto dapagliflozin avevano un rischio significativamente inferiore di manifestare un outcome composito primario, quale una riduzione della GFR stimata di almeno il 50%, malattia renale all'ultimo stadio o morte per cause renali o cardiovascolari rispetto a chi ha ricevuto placebo, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete di tipo 2. Infine, i partecipanti in trattamento con dapagliflozin hanno presentato un basso rischio di morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e una più lunga sopravvivenza.

Riferimento bibliografico: Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

Conflitto di interesse: gli autori non dichiarano conflitti di interesse

Parole chiave: dapagliflozin, malattia renale cronica, placebo, studio multicentrico, efficacia, outcome composito

Micofenolato mofetile per la sclerosi sistemica: l'esposizione al farmaco mostra una considerevole variazione interindividuale - uno studio prospettico osservazionale*A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

Il micofenolato mofetile (MMF) è stato introdotto nel 1995 come immunosoppressore per la profilassi del rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi. Oggi, MMF è anche una terapia consolidata nel trattamento della sclerosi sistemica (SSc). Relativamente al profilo farmacocinetico, MMF assunto per via orale viene idrolizzato nello stomaco nel metabolita attivo acido micofenolico (MPA) e quindi rapidamente assorbito. L'MPA viene successivamente convertito, nel fegato e nei reni, nel metabolita inattivo MPA-7-O-glucuronide (MPAG) ed escreto nella bile e nelle urine. L'MPAG, che raggiunge l'intestino, viene deconiugato in MPA dai batteri anaerobi e prontamente riassorbito. L'esposizione individuale all'MPA è difficile da stimare sulla base di una singola analisi dell'MPA plasmatico, pertanto, una buona stima dell'esposizione può essere effettuata misurando l'MPA plasmatico più volte durante un periodo di 3-6 ore e calcolando l'area sotto la curva concentrazione-tempo 0-12h (MPA_AUC₀₋₁₂). L'effetto del trattamento con MMF in pazienti sottoposti a trapianto d'organo, quindi, è stato studiato in relazione all'MPA_AUC₀₋₁₂. Livelli inferiori a 30 mg h/L sono stati associati a un aumentato rischio di fallimento irreversibile del trapianto, mentre livelli superiori a 60 mg h/L non hanno migliorato i risultati, ma hanno provocato effetti collaterali più frequenti. Di conseguenza, è fortemente consigliato il monitoraggio dell'esposizione all'MPA nei pazienti che hanno effettuato un trapianto d'organo.

La farmacocinetica di MMF è stata studiata anche nel lupus eritematoso sistemico (LES) e nella malattia da trapianto contro l'ospite cronico (GvHD), suggerendo che l'efficacia del farmaco dipende dalla concentrazione plasmatica e non dalla dose. Nel LES, l'effetto del trattamento si è stabilizzato quando l'esposizione all'MPA ha superato i 45 mg h/L ed la MPA_AUC₀₋₁₂ era pari a 35 mg h/L. Nella GvHD, invece, è stata suggerita un'esposizione al farmaco pari ad almeno 30 mg h/L.

Nella SSc il coinvolgimento gastrointestinale è multiforme e si manifesta soprattutto attraverso malassorbimento e disbiosi, caratterizzata, come mostrato in tre studi indipendenti, da un'abbondanza di lattobacilli. La malnutrizione e il malassorbimento, invece, sono stati associati ad alterazioni dell'assorbimento della penicillamina.

Nella SSc, il MMF a una dose target di 3 g/die ha mostrato un'efficacia equivalente alla ciclofosfamide contro la fibrosi polmonare e studi successivi hanno confermato il ruolo dell'MMF nel trattamento della fibrosi cutanea e polmonare da SSc.

L'obiettivo primario di questo studio è valutare l'esposizione all'MPA in pazienti con SSc trattati con MMF. L'obiettivo secondario, invece, è quello di studiare come la farmacocinetica del MMF si relazioni alle caratteristiche cliniche, inclusi i fattori gastrointestinali, e ai farmaci comunemente utilizzati nella SSc.

Questo studio prospettico, in aperto, includeva 35 pazienti con SSc trattati con due dosi fisse/die di MMF da almeno 3 mesi e che soddisfacevano i criteri di classificazione ACR/EULAR del 2013. I pazienti sono stati reclutati da tutta la Svezia con l'aiuto dell'organizzazione nazionale dei pazienti affetti da SSc. Sulla base delle attuali conoscenze circa la farmacocinetica dell'MMF, sono stati esclusi i pazienti con una storia clinica di chirurgia gastrointestinale, insufficienza renale o ipertensione arteriosa polmonare. Ulteriori criteri di esclusione sono stati presenza di infezioni in corso, gravidanza e precedente trapianto di organi solidi.

I campioni di sangue sono stati prelevati dai pazienti poco prima l'assunzione della dose mattutina di MMF e 60, 180 e 360 minuti dopo. I livelli plasmatici di MPA sono stati misurati mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni.

Nei pazienti inclusi nello studio, inoltre, sono stati definiti, in accordo alle raccomandazioni EUSTAR, il sottotipo e la durata della malattia, il profilo anticorpale e il tasso di coinvolgimento cutaneo. La funzione renale è stata stimata sulla base dei livelli di creatinina plasmatica e dicistatina plasmatica C, invece l'infiammazione gastrointestinale sulla base dei livelli di F-calprotectina fecale (livelli superiori a 50 µg/g sono stati considerati patologici).

Al fine di confrontare l'esposizione al farmaco in pazienti a cui sono state prescritte dosi diverse di MMF, è stata costruita la variabile MPA_AUC_{3g} corrispondente a un'assunzione giornaliera di 3 g di MMF. I dati descrittivi sono stati presentati utilizzando la media ± (SD) o la

mediana e analisi comparative sono state eseguite utilizzando statistiche non parametriche, tra cui il coefficiente di correlazione del rango di Spearman, il test di Kruskal-Wallis e il test U di Mann-Whitney.

Sulla base delle attuali conoscenze circa la farmacocinetica dell'MMF, è stata studiata l'esposizione all'MPA in relazione al peso, alla funzione renale e ai farmaci concomitanti. Sulla base di precedenti rapporti sul malassorbimento nella SSc, si è deciso di valutare l'esposizione all'MPA in relazione ai sintomi gastrointestinali e all'infiammazione, al coinvolgimento della pelle e al profilo sierologico.

Trentaquattro dei 35 pazienti inclusi hanno completato lo studio. La dose giornaliera media di MMF era di 2,1 g. L'esposizione all'MPA ha mostrato notevoli variazioni tra i pazienti. Due soggetti hanno mostrato una MPA_AUC_{0-12} (area sotto la curva concentrazione-tempo 0-12h dell'MPA) <30 mg h/L mentre 25 pazienti una $MPA_AUC_{0-12} >60$ mg h/L. L' MPA_AUC_{0-12} mostrava una relazione lineare e dose-dipendente con l'assunzione di MMF. La variabile MPA_AUC_{3g} , corrispondente a un'assunzione giornaliera di 3 g di MMF, era inversamente proporzionale al peso corporea e alla velocità di filtrazione glomerulare stimata. I soggetti di sesso maschile avevano livelli di MPA_AUC_{3g} inferiori ai soggetti di sesso femminile (74 vs 121 mg h/L). L'esposizione all'MPA ha mostrato, inoltre, una significativa eterogeneità in relazione a quattro gruppi sierologici: i pazienti con autoanticorpi antitopoisomerasi-1 avevano un MPA_AUC_{3g} inferiore rispetto agli altri pazienti.

La disbiosi era presente in 14 dei 27 pazienti inclusi e non era associata a un'esposizione alterata all'MPA. Tuttavia, c'era un'associazione negativa tra prevalenza di lattobacilli e variabile MPA_AUC_{3g} . I pazienti con F-calprotectina normale, infatti, avevano una MPA_AUC_{3g} più alta rispetto ai pazienti con livelli patologici di F-calprotectina (127 vs 99 mg h/L) e i livelli di F-calprotectina erano inversamente proporzionali con l' MPA_AUC_{3g} . Non è stata trovata, inoltre, un'associazione tra esposizione all'MPA e sintomi gastrointestinali. Tuttavia, l' MPA_AUC_{3g} era associata negativamente all'utilizzo di inibitori di pompa protonica.

Non è stata, invece, trovata alcuna associazione tra esposizione all'MPA e i bloccanti dei canali del calcio, l'uso di FANS, la durata, il sottotipo e l'attività di malattia.

A cinque pazienti inclusi nello studio è stata prescritta una dose giornaliera più bassa di MMF, pari a 1g al giorno, in quanto in due pazienti la malattia era considerata stabile, mentre tre pazienti avevano manifestato eventi avversi sospetti con conseguente riduzione della dose.

Complessivamente, cinque pazienti hanno riportato eventi avversi associati a MMF.

I pazienti con SSc trattati con MMF mostrano una considerevole variazione interindividuale nell'esposizione al farmaco. Livelli più elevati si riscontrano nelle pazienti di sesso femminile con scarsa funzionalità renale e basso peso corporeo. Livelli relativamente più bassi si trovano nei pazienti in sovrappeso in trattamento con inibitori di pompa protonica e con fattori prognostici sfavorevoli. Quando si prescrive MMF per il trattamento della SSc è importante considerare vari fattori tra cui il peso corporeo, la funzione renale, il sesso, il profilo sierologico, le manifestazioni gastrointestinali e la possibilità di effettuare un'analisi individuale dei livelli di MPA.

Riferimento bibliografico: Andréasson, K., Neringer, K., Wuttge, D.M. et al. Mycophenolate mofetil for systemic sclerosis: drug exposure exhibits considerable inter-individual variation—a prospective, observational study. *Arthritis Res Ther* 22, 230 (2020).

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.

Parole chiave: sclerosi sistemica, sclerodermia, micofenolato mofetile, disbiosi

Lenvatinib aumenta il tempo di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio intermedio, refrattario alla chemoembolizzazione transarteriosa: analisi "data mining" di uno studio di coorte multicentrico

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

La chemoembolizzazione transarteriosa (TACE) è il trattamento di prima linea per pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) in stadio intermedio, tuttavia, vi è un'elevata incidenza di recidiva, con conseguente prognosi infausta. La TACE rappresenta anche una strategia terapeutica per le stesse recidive di HCC, ma si associa ad un declino della funzionalità epatica e ad una perdita di efficacia. Per questi pazienti vengono prese in considerazione altre strategie terapeutiche, come l'utilizzo di sorafenib, un inibitore orale delle tirosin-chinasi (TKI), che ha dimostrato efficacia e sicurezza in pazienti con HCC avanzato. Recentemente, un altro inibitore tirosin-chinasi, lenvatinib, è stato sviluppato per inibire i recettori 1-3 di VEGF (VEGFR1-3) e i recettori 1-4 di FGF (FGFR1-4). Sebbene il lenvatinib in termini di OS non sia inferiore a sorafenib, è tuttavia in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con HCC. Infatti diversi studi clinici hanno dimostrato come questo farmaco rappresenti il trattamento sistemico di prima linea per pazienti con HCC avanzato. Tuttavia, l'efficacia di lenvatinib sulla OS in pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE rimane ancora poco chiara a causa del limitato periodo di osservazione. Tuttavia potrebbe essere utile valutare il tempo di PFS (come surrogato del tempo di OS in pazienti con HCC), per conoscere l'effettiva efficacia di lenvatinib.

Pertanto, lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di valutare le differenze del tempo di PFS in pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE, trattati con lenvatinib, sorafenib o TACE.

Sono stati arruolati pazienti con le seguenti caratteristiche: i) diagnosi di HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE; ii) età >18 anni; iii) performance status 0; e iv) follow-up completo fino alla morte o al termine dello studio (15 giugno 2019). Sono stati registrati un totale di 641 pazienti con HCC sottoposti a TACE tra il 1 gennaio 2009 e il 31 febbraio 2017. Di questi, 210 presentavano HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE e 39 sono stati esclusi. La refrattarietà alla TACE era diagnosticata quando i pazienti riportavano: i) ≥ 2 risposte consecutive inefficaci dei tumori trattati (lesioni vitali >50%); ii) ≥ 2 aumenti progressivi consecutivi della conta totale dei tumori; o iii) innalzamento costante dei livelli di AFP o DCP dopo TACE. Complessivamente nello studio sono stati arruolati 171 pazienti con un'età media di 72 anni e un BMI medio di 22,7 kg/m², classificati in tre gruppi di trattamento: i) pazienti trattati con lenvatinib 12 mg/die per pazienti con peso corporeo ≥ 60 kg o 8 mg/die per pazienti con peso corporeo <60kg (n=45), ii) pazienti trattati con 400mg sorafenib per via orale due volte al giorno, indipendentemente dal peso corporeo (n=53) e iii) pazienti trattati con TACE (n=73). La risposta completa è stata definita come la scomparsa di qualsiasi aumento arterioso intratumorale in tutte le lesioni bersaglio; la risposta parziale (PR) è stata definita come una riduzione $\geq 30\%$ della somma dei diametri delle lesioni bersaglio vitali; la progressione di malattia (PD) è stata definita come un aumento $\geq 20\%$ della somma dei diametri delle lesioni bersaglio vitali, prendendo come riferimento il valore più basso della somma dei diametri registrata all'inizio del trattamento. Gli eventi avversi (EA) e gli eventi avversi gravi (SAE) sono stati monitorati e registrati. Nei gruppi trattati con lenvatinib e sorafenib, nel momento in cui un paziente sviluppava un SAE di qualsiasi grado ≥ 3 , o nel caso in cui si verificava un qualsiasi evento avverso di grado 2 correlato al farmaco, la dose veniva ridotta o sospesa. Inoltre, sono stati valutati gli effetti dei farmaci sulla funzionalità epatica misurando i valori dello score ALBI (albumina-bilirubina), in base ai livelli sierici di albumina e bilirubina totale (valore ≤ -2.60 =ALBI grade 1, > -2.60 to ≤ -1.39 =ALBI grade 2, > -1.39 =ALBI grade 3). Il 29,2% dei pazienti presentava ALBI di grado 1.

Ad 1 mese dopo il trattamento: i) la percentuale di risposta oggettiva globale (ORR) era del 42,2%, 1,9% e 6,8% nei gruppi lenvatinib, sorafenib e TACE, rispettivamente; ii) la percentuale del controllo di malattia (DCR) era dell'88,9%, del 56,6% e del 19% nei gruppi lenvatinib, sorafenib e TACE, rispettivamente. L'intensità della dose relativa (RDI) di lenvatinib era dell'80,7% e del 73,3% a 4 e a 8 settimane, rispettivamente. Vi era una differenza

significativa nella ORR tra i pazienti del gruppo con RDI a 8 settimane $\geq 75\%$ rispetto al gruppo con RDI a 8 settimane $< 75\%$ [ORR; 41,7% vs 23,8%, rispettivamente ; $P=0,02$]. Il tempo medio di PFS era 5,8, 3,2 e 2,8 mesi nei gruppi lenvatinib, sorafenib e TACE, rispettivamente. Per il trattamento con lenvatinib, nell'analisi univariata sono state scelte come variabili associate a PFS, "up-to-sevencriteria" e ALBI di grado 1. Nell'analisi multivariata, il trattamento con lenvatinib e "up-to-sevencriteria" sono stati identificati come fattori indipendenti per PFS. Il periodo di PFS era $130 \pm 114,5$ giorni al momento dell'inizio dello studio. Per determinare il tempo di PFS sono state eseguite delle analisi considerando le variabili: i) HCC per lo split iniziale; il tempo di PFS era $80,3 \pm 44,7$ giorni nei pazienti trattati con TACE, mentre nei pazienti che ricevevano trattamenti diversi dalla TACE, il tempo di PFS era di $148,8 \pm 104,1$ giorni; ii) lenvatinib per il terzo split in pazienti con $>$ "up-to-sevencriteria"; il tempo di PFS era rispettivamente di $184,8 \pm 101,8$ e $117,6 \pm 96,8$ giorni nei pazienti con e senza trattamento con lenvatinib; iii) grado ALBI per il quarto split; il tempo di PFS era $245,2 \pm 107,9$ e $147,1 \pm 78,6$ giorni nei pazienti con grado ALBI 1 e 2, rispettivamente. In termini di OS, nel gruppo lenvatinib, non è stata osservata alcuna mediana all'interno dello studio. Le percentuali di risposta al trattamento (ORR) erano rispettivamente 66,7% e 25,9% nei pazienti con ALBI di grado 1 e 2, mentre la mediana della durata del trattamento con lenvatinib nei pazienti con ALBI di grado 1 e 2 era rispettivamente di 11,2 e 5,9 mesi ($P=0,002$). Nel gruppo TACE, 44 pazienti sono stati trattati con TACE ripetuta, 10 pazienti con TACE ripetuta seguita da sorafenib, 9 pazienti con chemioterapia per infusione arteriosa epatica (HAIC) e 10 pazienti con cure palliative. Nel gruppo sorafenib, 29 pazienti sono stati trattati con TACE, 13 con HAIC, 3 con regorafenib e 8 con cure palliative. Nel gruppo lenvatinib, 16 pazienti sono stati trattati con TACE, 8 con HAIC, 7 con lenvatinib anche dopo la progressione di malattia, 3 con sorafenib, 1 con radioterapia e 8 con lenvatinib da solo. Gli eventi avversi (grado ≥ 3) più comuni riportati nei tre gruppi erano: i) ipertensione e affaticamento nel gruppo lenvatinib, (15,6% e nel 13,3% dei pazienti, rispettivamente); ii) reazioni mano-piede nel gruppo sorafenib (17,0% dei pazienti); iii) ascite nel gruppo TACE (9,6% dei pazienti).

Sia lenvatinib che "up-to-sevencriteria" sono stati associati indipendentemente all'aumento del tempo di PFS nei pazienti con HCC in stadio intermedio e refrattario alla TACE. Inoltre, lenvatinib potrebbe essere raccomandato in pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE, con grado ALBI 1 e che sono all'interno di "up-to-sevencriteria".

I valori medi di ORR, DCR e PFS erano 42,2%, 88,9% e 5,8 mesi, rispettivamente, nei pazienti con HCC refrattario alla TACE e trattati con lenvatinib. I valori medi di ORR, DCR e PFS, in pazienti con HCC non operabile e trattati con lenvatinib erano rispettivamente 40,6%, 73,8% e 7,4 mesi. Nell'HCC refrattario alla TACE, si ipotizza come potenziale meccanismo patogeno la reazione neoangiogenica. A tal proposito, i livelli sierici di VEGF e FGF osservati, aumentavano dopo trattamento con TACE e influenzavano la sopravvivenza del paziente. Infatti, lenvatinib è un potente inibitore di VEGFR1-3 e di FGFR1-4, con IC50 inferiori rispetto a sorafenib. Inoltre, la terapia di prima linea con lenvatinib per HCC non resecabile è anche più vantaggiosa in termini economici se paragonata a trattamento con sorafenib. In aggiunta, questo studio ha dimostrato che pazienti con ALBI di grado 1 trattati con lenvatinib hanno mostrato tempi di PFS migliori rispetto a quelli con ALBI di grado 2 e sebbene non ci siano studi sul tempo di PFS in pazienti con HCC refrattario alla TACE trattati con lenvatinib, alcuni autori avevano dimostrato che una buona funzionalità epatica (ALBI 1) rappresenta la condizione migliore per indicazione a lenvatinib, fornisce maggiori percentuali di risposta e una maggiore compliance. Anche in questo studio i valori di ORR sono maggiori nei pazienti con ALBI di grado 1 rispetto a quelli di grado 2, ed anche la durata della somministrazione di lenvatinib nel gruppo ALBI di grado 1 era significativamente più lunga del gruppo di grado 2. Pertanto, maggiore ORR e periodo di trattamento possono entrambi contribuire ad aumentare il tempo di PFS nei pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE, con ALBI di grado 1. Questo studio presenta tuttavia diversi limiti: i) il disegno dello studio è di tipo retrospettivo e la dimensione del campione è molto piccola; ii) la presenza di bias sulla selezione per la classificazione dei tre gruppi di trattamento; iii) le tecniche e i dispositivi TACE utilizzati non sono confrontabili con le più recenti tecniche TACE; iv) non sono stati valutati altri criteri tumorali, come "up-to-sevencriteria"; e v) l'impatto sulla OS non è stato valutato a causa del periodo di osservazione limitato per il trattamento con lenvatinib. Dato che la OS è influenzata da ulteriori terapie successive al trattamento di prima linea, dovrebbero essere prese in considerazione

terapie sequenziali dopo un trattamento inefficace per l'HCC. Pertanto, sono necessari ulteriori studi randomizzati, controllati e prospettici per stabilire le indicazioni ottimali per il trattamento con lenvatinib in pazienti con HCC in stadio intermedio refrattario alla TACE.

Riferimento bibliografico: Shimose S, Kawaguchi T, Tanaka M, et al. Lenvatinib prolongs the progression-free survival time of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma refractory to transarterial chemoembolization: A multicenter cohort study using data mining analysis. *Oncol Lett.* 2020;20(3):2257-2265. doi:10.3892/ol.2020.11758.

Parole chiave: epatoma, inibitori tirosinchinasici, fallimento chemoembolizzazione transarteriosa, progression-free survival, carcinoma epatocellulare di stadio intermedio, lenvatinib.

Conflitti di interesse: uno degli autori dichiara conflitti di interesse.

Utilizzo di tocilizumab in pazienti affetti da COVID-19 presso i reparti di terapia intensiva: risultati di uno studio osservazionale multicentrico

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

In tutto il mondo oltre 20 milioni di persone hanno contratto la malattia Covid-19, causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2. L'infezione causa la distruzione delle cellule epiteliali alveolari, l'attivazione del sistema immunitario innato e la disregolazione di risposte immunitarie adattative, che si correlano al rilascio di citochine proinfiammatorie e chemochine. In particolare, la cosiddetta "tempesta citochinica" potrebbe ricoprire un ruolo importante nella progressione ad uno stato di insufficienza respiratoria e multiorgano. Il tocilizumab, un anticorpo monoclonale ricombinante diretto contro il recettore dell'interleuchina (IL)-6, è stato proposto come potenziale terapia per il controllo degli effetti derivanti dalla tempesta citochinica associata a Covid-19. I risultati preliminari (non pubblicati) dello studio di fase 2 CORIMUNO-TOCI, che ha coinvolto 129 pazienti, hanno mostrato una riduzione della mortalità e della richiesta di ventilazione meccanica in pazienti che hanno ricevuto tocilizumab. Numerosi studi sono attualmente in corso, incluso uno studio di fase 3 controllato con placebo che sta valutando gli effetti del farmaco nel trattamento della polmonite grave da COVID-19 (NCT04320615).

Al fine di confrontare gli esiti clinici di pazienti affetti da Covid-19 e trattati con tocilizumab rispetto a coloro non trattati con il farmaco, è stato condotto uno studio osservazionale multicentrico presso 13 ospedali appartenenti al Hackensack Meridian Health network (NJ, USA), dove il tocilizumab è stato utilizzato in modalità off-label in pazienti con una forma grave di Covid-19 che richiedevano accesso ad un reparto di terapia intensiva (Intensive Care Unit - ICU).

I dati sono stati estratti dalla banca dati elettronica Hackensack Meridian Health. Sono stati inclusi nello studio pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con una diagnosi positiva di SARS-CoV-2, ricoverati presso un ICU. Sono stati, invece, esclusi pazienti in stato di gravidanza e coloro che stavano partecipando ad un'altra sperimentazione clinica. Non sono stati esclusi i pazienti che ricevevano tocilizumab per il trattamento di una condizione reumatologica cronica. Lo studio ha ricevuto l'approvazione dell'Institutional Review Board (IRB) e non vi è stata necessità di richiesta di un consenso informato al paziente. Infermieri e medici del John Theurer Cancer Center presso la Hackensack Meridian Health hanno raccolto dati demografici, caratteristiche cliniche (incluse comorbidità e storia di malattie cardiovascolari, polmonari croniche, renali, reumatologiche, neoplasie) e informazioni relative ai trattamenti somministrati ed agli esiti. L'uso off-label di tocilizumab negli ospedali partecipanti allo studio veniva raccomandato per i pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto, ad un dosaggio di 400 mg. Al riscontro di peggioramento dei sintomi respiratori e in caso di necessità di ventilazione meccanica, veniva consentita la somministrazione di una seconda dose di tocilizumab. La misura di esito primario è stata la mortalità in ospedale, con relativa causa del decesso: respiratoria (che includeva qualsiasi condizione ipossica correlata a COVID-19), cardiaca (arresto cardiaco, infarto

miocardico o aritmia), infettiva (batterica, sepsi o infezioni secondarie escluse COVID-19), fallimento multiorgano. Le misure di esito secondario sono state, invece, le modificazioni dei marker infiammatori (proteina C-reattiva, IL-6, ferritina e D-dimero), la variazione della richiesta di supporto di ossigeno, le infezioni (batteriemia o polmonite concluturata positiva dell'espettorato) e uso di vasopressori. Nell'analisi propensity score per l'associazione tra uso di tocilizumab e sopravvivenza globale, sono stati considerati i seguenti fattori confondenti: età, sesso, diabete, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) o asma, ipertensione, cancro, insufficienza renale, obesità, saturazione dell'O₂ < 94%, insufficienza d'organo (qSOFA), uso di corticosteroidi, proteina C reattiva > 15 mg / dL e necessità di intubazione o ventilazione meccanica.

Dal 1 marzo al 22 aprile 2020, 3.438 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di COVID-19 presso i 13 ospedali partecipanti. Non è stato possibile estrarre i dati relativi a 115 pazienti (3%) a causa delle limitate risorse umane durante il picco della pandemia nel New Jersey. L'analisi è stata, pertanto, condotta su 3.323 pazienti. Di tali pazienti, 2.559 sono stati esclusi per i seguenti motivi: 85 con infezione da SARS-CoV-2 non confermata, 43 in stato di gravidanza, 93 già coinvolti in altra sperimentazione clinica, 221 per mancanza della data di ricovero ospedaliero, 2.117 in quanto non necessitavano di accesso in ICU. L'analisi finale ha tenuto conto di 764 pazienti. Nell'analisi non abbinata, i pazienti che avevano ricevuto almeno un'infusione di tocilizumab (n=210) erano significativamente più giovani rispetto a coloro che non avevano ricevuto tocilizumab (n=554) (età media 62 anni [IQR 53-71] vs 68 anni [58-78]; p = 0,0003). Il 40% dei pazienti che non avevano ricevuto tocilizumab (220/554) aveva tre o più comorbidità rispetto al 30% dei pazienti che aveva ricevuto tocilizumab (62/210). Nella popolazione per gruppi abbinati tramite propensity score (n=630), 210 pazienti avevano ricevuto almeno un'infusione di tocilizumab e 420 non avevano ricevuto il farmaco. In particolare, 206 pazienti (98%) avevano ricevuto 400 mg, 2 (1%) 8 mg / kg e 2 (1%) altri dosaggi; 185 pazienti (88%) avevano ricevuto una sola infusione e 25 (12%) due infusioni. Tocilizumab è stato somministrato per una mediana di 9 giorni (IQR 6-12) dopo l'inizio dei sintomi, 3 giorni (1-7) dalla data di ricovero e 0 giorni (0-2) dalla data di accesso in ICU. I pazienti sono stati seguiti fino al 22 maggio 2020. La durata mediana di follow-up nella popolazione abbinata per propensity score è stata pari a 22 giorni (IQR 11-53). Dei 630 pazienti della popolazione per gruppi abbinati, l'esito primario (decesso) è stato riscontrato in 358 pazienti (57%), di cui 102 trattati con tocilizumab e 256 non trattati con il farmaco. Le cause di decesso tra i pazienti che avevano ricevuto tocilizumab e coloro che non avevano ricevuto il farmaco sono risultate le seguenti: respiratorie (57 vs 127), cardiache (21 vs 57), infettive (3 vs 15) e altre cause (10 vs 20); per 11 pazienti trattati con tocilizumab e 37 non trattati non è stata identificata la causa del decesso. L'analisi di regressione di Cox ha mostrato che l'esposizione a tocilizumab si è correlata ad una minore mortalità ospedaliera (HR 0,64, IC95% 0,47-0,87; p = 0,0040). L'analisi di sensibilità ha mostrato associazioni simili. Nel sottogruppo di 587 pazienti che avevano richiesto ventilazione meccanica, coloro trattati con tocilizumab presentavano una ridotta mortalità ospedaliera (HR 0,63, IC95% 0,46-0,85; p = 0,0029). La mortalità ospedaliera è risultata inferiore nei pazienti di età < 65 anni (HR 0,64, 95% CI 0,44-0,94; p = 0,023). Sebbene non siano note le informazioni relative al dosaggio dei corticosteroidi, il loro utilizzo non è stato associato a diminuzione della mortalità ospedaliera nella popolazione abbinata (HR 0,94, IC 95% 0,73-1,21; p = 0,63) né tra le sottopopolazioni di pazienti. Un'analisi post-hoc sui livelli di proteina C-reattiva (≥ 15 mg / dL o < 15 mg / dL), disponibili per 558 (89%) di 630 pazienti nella popolazione abbinata, ha mostrato una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva in pazienti esposti a tocilizumab a 3, 7 e 14 giorni dopo l'inizio del trattamento. Tra 286 pazienti con livelli di proteina C reattiva ≥ 15 mg / dL, l'esposizione a tocilizumab è risultata associata ad una diminuzione della mortalità ospedaliera (HR 0,48, IC95% 0,30-0,77; p = 0,0025). Tuttavia, tra 272 pazienti con livelli basali di proteina C reattiva < 15 mg / dL, l'associazione protettiva tra tocilizumab e mortalità ospedaliera è risultata minima (RH 0,92, 95% CI 0,57-1,48; p = 0,13). Nei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab è stato notato un aumento transitorio della concentrazione di IL-6 a 3 e 7 giorni. Non sono state identificate associazioni per quantità di D-dimero, ferritina o lattato deidrogenasi. Nella popolazione abbinata, 18 (9%) di 210 pazienti che hanno ricevuto tocilizumab e 33 (8%) di 420 che non hanno ricevuto tocilizumab hanno sviluppato batteriemia durante il ricovero in ICU. Sono state riscontrate infezioni batteriche secondarie in

36 (17%) dei 210 pazienti che hanno ricevuto tocilizumab e 54 (13%) dei 420 pazienti che non hanno ricevuto il farmaco. L'impiego di vasopressori è risultato simile nei gruppi (42%).

I risultati del presente studio osservazionale multicentrico hanno mostrato che la terapia con tocilizumab, in pazienti affetti da COVID-19 e ricoverati presso un ICU, si correla a riduzione della mortalità ospedaliera. Tali effetti sono risultati più evidenti per i pazienti che hanno richiesto ventilazione meccanica, di età < 65 anni e con livelli di proteina C reattiva ≥ 15 mg / dL. Sulla base di tali risultati, il tocilizumab potrebbe, dunque, rappresentare un potenziale trattamento efficace in pazienti affetti da COVID-19. Occorre, tuttavia, precisare che in accordo ai risultati preliminari dello studio NCT04320615 (COVACTA), il tocilizumab sembrerebbe non essere risultato associato a effetti benefici in termini di miglioramento dello stato clinico e mortalità.

La tempesta citochinica osservata in pazienti con infezione avanzata da SARS-CoV-2 è in genere la causa principale di morte, in quanto responsabile di un notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di citochine proinfiammatorie, inclusa IL-6, che aggravano il danno tissutale. Il presente studio ha identificato una potenziale associazione tra concentrazioni di proteina C reattiva, tocilizumab e sopravvivenza globale. A tal proposito, i pazienti che hanno ricevuto tocilizumab hanno presentato una riduzione dei livelli di proteina C reattiva a 3, 7 e 14 giorni. Tale associazione benefica è stata osservata solo in quei pazienti con livelli di proteina C reattiva ≥ 15 mg / dL al basale. È riportato nella letteratura scientifica che l'IL-6 è in grado di regolare l'espressione del gene della proteina C reattiva in animali transgenici. Diversi studi hanno, inoltre, descritto una correlazione tra concentrazioni di ferritina, D-dimero e lattato deidrogenasi gravità della malattia COVID-19. Un ulteriore studio ha riscontrato che l'uso di antagonisti dell'IL-1, come l'anakinra, si correla ad una significativa riduzione del rischio di ricovero in ICU, ventilazione meccanica o morte. Pertanto, il riconoscimento di marcatori dell'infiammazione potrebbe avere importanti implicazioni nella scelta del trattamento. Differentemente da quanto riscontrato nel presente studio, i risultati del RECOVERY trial hanno mostrato che l'uso di corticosteroidi determina un miglioramento della sopravvivenza tra i pazienti con grave infezione da SARS-CoV-2. Tali differenze potrebbero risiedere nelle diverse caratteristiche delle popolazioni arruolate nei due studi. Nel presente studio la frequenza di infezioni batteriche secondarie è risultata pari al 17% nei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab e al 13% in coloro che non hanno ricevuto il farmaco, dato che suggerisce un basso tasso di infezione in una popolazione di pazienti critici. Una possibile motivazione potrebbe essere la somministrazione di una dose inferiore di tocilizumab (400 mg come infusione unica nella maggior parte dei pazienti) rispetto al dosaggio di 8 mg / kg utilizzato nello studio clinico in corso, internazionale, randomizzato e controllato con placebo.

Lo studio presenta una serie di limiti: quelli relativi a qualsiasi studio osservazionale (che gli autori hanno cercato di mitigare tramite l'applicazione del propensity score e delle analisi di sensibilità), la mancanza di dati clinici, la popolazione che ha incluso solo pazienti dello stato del New Jersey e, infine, la possibilità di bias di indicazione e campionamento.

In conclusione, l'esposizione a tocilizumab in pazienti con infezione grave da SARS-CoV-2 che richiedeva supporto in ICU è stata associata a riduzione della mortalità ospedaliera. Occorre, tuttavia, attendere i risultati degli studi clinici randomizzati e controllati in corso.

Riferimento bibliografico: Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, Sinclair BA, Bednarz U, Marafelias M, Hansen E, Siegel DS, Goy AH, Pecora AL, Sawczuk IS, Koniaris LS, Simwenyi M, Varga DW, Tank LK, Stein AA, Allusson V, Lin GS, Oser WF, Tuma RA, Reichman J, Brusco L Jr, Carpenter KL, Costanzo EJ, Vivona V, Goldberg SL. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e603-e612. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32838323; PMCID: PMC7428303.

Parole chiave: tocilizumab, Covid-19, terapia intensiva, mortalità, studio osservazionale multicentrico.

Conflitti di interesse: lo studio non ha ricevuto finanziamenti esterni; alcuni degli autori dichiarano conflitti di interesse.

- Dispositivi Medici in Evidenza -**Implementazione e valutazione delle linee guida per il lavaggio del catetere endovenoso periferico corto: uno studio randomizzato con disegno a cluster stepped wedge***A cura della Dott.ssa Era Gorica e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

L'accesso vascolare tramite cateteri endovenosi periferici (PIVC) inseriti nelle estremità è spesso richiesto durante le cure ospedaliere per effettuare la somministrazione di fluidi, farmaci e trasfusioni di sangue. La ricerca e la pratica sui dispositivi per l'accesso vascolare si sono concentrate sulla riduzione dei tassi di infezione nel sangue in seguito ad impianto di catetere venoso centrale. Tuttavia, i tassi di infezione del sangue correlati all'utilizzo dei PIVC sono estremamente bassi (0,03-0,1%), mentre i tassi di fallimento dei PIVC sono il 36% e possono essere causati da occlusione, infiltrazione, spostamento, flebite o infezione. Il fallimento d'uso del PIVC può essere preoccupante per quei pazienti che faticano a sopportare il disagio di una complicanza da PIVC, così come il dolore associato alla sostituzione del PIVC. Il lavaggio del catetere prima e dopo la somministrazione permette la valutazione del sito di iniezione ed inoltre aiuta a mantenere la pervietà del catetere evitando la miscelazione di liquidi e farmaci incompatibili oltre a ridurre al minimo l'accumulo di fibrina e biofilm che contribuiscono all'insorgenza di tromboflebite e al malfunzionamento del catetere. Tuttavia, diversi studi sperimentali ed osservazionali hanno rivelato variazioni significative nella pratica, come ad esempio l'utilizzo di siringhe inferiori a 10 ml e l'utilizzo di soluzioni saline eparinizzate rispetto alle raccomandazioni delle linee guida. Queste incongruenze e la mancata implementazione delle pratiche suggerite dalle linee guida probabilmente contribuiscono agli attuali tassi di fallimento relativamente alti nell'uso di PIVC. Di conseguenza, è stato sviluppato un intervento versatile al fine di aumentare la consapevolezza dei rischi associati all'uso di PIVC e l'adesione alle linee guida per l'esecuzione del lavaggio del PIVC.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto che ha un intervento versatile focalizzato al mantenimento del PIVC corto sull'esito del paziente.

Questo studio randomizzato, monocentrico, incompleto, con disegno a cluster stepped wedge, è stato condotto in un ospedale con 929 letti nel Queensland, in Australia. Come criteri di inclusione sono stati scelti: pazienti ricoverati in reparti di medicina generale e di chirurgia, età ≥ 18 anni, impianto di PIVC > 24 ore. Durante il periodo di controllo come cura standard è stata utilizzata la pratica variabile di lavaggio a base di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%. Il gruppo di intervento ha ricevuto istruzioni specifiche per rafforzare le linee guida, inclusa la somministrazione di soluzioni di lavaggio tramite siringhe preimpilate preparate dal produttore. Come outcome primario è stata scelta l'analisi di tutte le cause di fallimento del PIVC, come composito degli eventi di occlusione, infiltrazione, dislocazione dalla sede, flebite ed infezione locale o sistemica. Come outcome secondario sono stati valutati le diverse tipologie di non funzionamento del PIVC (occlusione, infiltrazione, dislocazione, flebite e infezione), il tempo di permanenza del PIVC (tempo dall'inserimento alla rimozione) ed il costo per paziente (costo diretto all'ospedale per la gestione del dispositivo, costo di sostituzione del PIVC e relativi eventi avversi). Gli eventi avversi gravi e avversi (cioè morte, ricovero in terapia intensiva o infezione del flusso sanguigno confermata dal laboratorio) sono stati monitorati utilizzando i registri ospedalieri e segnalati al comitato etico di riferimento.

Tra luglio 2016 e febbraio 2017, sono stati reclutati 619 pazienti da 9 reparti, in particolare sono stati arruolati 306 soggetti nel gruppo di controllo e 313 individui nel gruppo di intervento. Due pazienti del gruppo di intervento si sono ritirati, pertanto è stato analizzato un totale di 617 pazienti. Sono state studiate 38.712 ore di posizionamento totali di PIVC (1613 giorni), con una durata media di 2,6 giorni (deviazione standard [SD] 1,6). Un totale di 91 (30%) pazienti nel gruppo di controllo hanno manifestato fallimento del PIVC rispetto a 69 (22%) pazienti nel gruppo di intervento (differenza di rischio = -8%, IC95% = -14 — -1, $p=0,032$). Non è risultata significativa la differenza tra il fallimento di PIVC per 1000 giorni di

posizionamento totali nei due gruppi (controllo=110 [IC95%= 89,4-135], intervento=87,9 [IC95%=69,4-111], rapporto del tasso di incidenza=0,80 [IC95%=0,58-1,11], p=0,192). Il rischio di fallimento del PIVC è risultato significativamente inferiore (hazard ratio [HR]=0,78 [IC95%=0,63-0,97], p=0,029) nel gruppo di intervento. Inoltre, l'uso di tubi estensivi è stato associato ad una riduzione del rischio di fallimento (HR=0,71 [IC95%=0,57-0,87], p=0,001). Qualsiasi infezione di base è stata evidenziata associata ad un aumentato rischio di fallimento del PIVC (HR=1,68 [IC95%=1,1-2,58], p=0,017). L'impatto della sequenza di passaggi di reparto sull'outcome è risultato non significativo (HR=1,01 [IC95%=0,88-1,14], p=0,93). I costi totali si sono rivelati inferiori nel gruppo di intervento. Non si sono verificati eventi avversi gravi correlati all'intervento in studio. La maggior parte degli infermieri intervistati ha indicato di aver trovato utile l'intervento educativo.

In conclusione, questo studio ha dimostrato l'efficacia del lavaggio del PIVC corto post-inserimento nella riduzione del rischio di fallimento del dispositivo come raccomandato nelle linee guida. L'istruzione, la sorveglianza e i risultati basati sull'evidenza per la gestione del PIVC post-inserimento sono fondamentali per migliorare l'esito di malattia.

Parole chiave: Infezione correlata al catetere, lavaggio, catetere endovenoso periferico.

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Keoghet S, et al. Implementation and evaluation of short peripheral intravenous catheter flushing guidelines: a stepped wedge cluster randomised trial. *MC Medicine*. 2020;18:252. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01728-1>

I dispositivi medici nella pratica allergologica

A cura della Dott.ssa Cristina Luceri

In Europa i dispositivi medici sono regolamentati da normative nazionali ma l'EMA disciplina alcune categorie di dispositivi medici in accordo con due recenti normative (Regolamento UE 2017/745 sui dispositivi medici e Regolamento UE 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro) che entreranno in vigore, rispettivamente nel 2021 e nel 2022. I dispositivi medici impiegati in allergologia possono essere distinti in: 1) generali, destinati agli aspetti diagnostici e gestionali dell'allergologia, e 2) organo-specifici, condivisi da diverse discipline mediche come ad esempio la pneumologia, l'otorinolaringoiatria e la dermatologia.

Il presente position paper della World Allergy Organization (WAO) vuole essere il primo documento integrale a fornire informazioni strutturate sui dispositivi medici in allergologia, impiegati nella routine quotidiana e spesso anche necessari per scopi diagnostici e per la gestione di malattie, come ad esempio dispositivi di protezione dagli allergeni, dispositivi che consentono l'autovalutazione o il monitoraggio del paziente, ed infine dispositivi per il trattamento di asma e riniti, ed il controllo delle reazioni anafilattiche.

Il più utilizzato test cutaneo è lo skin prick test (SPT) che con una piccola puntura determina il contatto di una minima quantità di estratto antigenico con i mastociti dermici. Se queste cellule esprimono IgE specifiche contro i componenti dell'estratto, degranulano producendo un'eruzione cutanea, sotto forma di gonfiore e rossore. Falsi negativi possono derivare da insufficiente profondità della puntura o per interferenza da farmaci. Una pressione eccessiva con conseguente reazione irritante aspecifica, può dare un falso positivo. Una meta-analisi ha stimato una sensibilità e specificità di SPT, rispettivamente, pari a 88,4 e 77,1%. Il rischio di eventi avversi sistemici è estremamente basso, con un'incidenza di anafilassi grave < ad 1/50.000 soggetti. Lo SPT rimane l'approccio diagnostico di prima linea per la sensibilizzazione da IgE, grazie al miglior rapporto costo/beneficio, rapidità di risposta e sicurezza.

Il patch test (PT) è l'esame diagnostico per l'identificazione di dermatite. Si evoca una reazione ritardata (tipo IV) applicando sulla pelle del paziente per almeno 48 h pannelli predefiniti di

specifiche sostanze con cui più comunemente si viene a contatto (ad es. metalli, coloranti, cosmetici, conservanti, detergenti, farmaci). Per il test di fotosensibilità si impiega il Photopatch (PhPT), che, applicato in duplicato sulla pelle, viene irradiato con raggi UVA uno dei due per testare allergeni che richiedono l'esposizione solare per attivarsi. Il risultato può essere negativo (entrambe le aree negative), positivo (positività solo nella zona irradiata), dermatite da contatto (positività in entrambe le aree) o dermatite da contatto foto-aggravata (positività ma con maggiore intensità nella zona irradiata).

Lo spirometro è un dispositivo medico che misura volume polmonare dinamico e variazioni di flusso nel tempo durante una ispirazione forzata o lenta. L'asma caratterizzata da ostruzione reversibile può essere valutata con spirometria associata all'assunzione di broncodilatatori o corticosteroidi. La pletismografia e la misurazione della diffusione del CO valutano ulteriori parametri di funzionalità polmonare, come i volumi polmonari statici. Lo svantaggio di entrambi è il costo delle attrezzature e la necessità di personale altamente specializzato. Per valutare la pervietà nasale si usano rinomanometri, rinometri acustici e la misura di picco del flusso inspiratorio nasale (PNIF). I dispositivi, che rilevano l'ossido nitrico esalato (FeNO), analizzano concentrazioni di NO nell'ordine di ppm e richiedono un'attenta calibrazione.

L'evitare l'esposizione all'allergene responsabile delle manifestazioni allergiche è la strategia principale nella gestione delle malattie allergiche. Gli approcci per raggiungere questo obiettivo vanno dalla semplice pulizia dell'ambiente, a sistemi di filtrazione e ventilazione degli edifici. Apparecchi e reagenti usati per l'igiene domestica non sono dispositivi medici; lo sono invece gli strumenti usati per proteggere i soggetti sensibilizzati come la riduzione dell'umidità relativa interna, l'eliminazione di materiali che assorbono allergeni, l'uso di aspirapolveri con filtri HEPA, ionizzatori e acaricidi. Le mascherine chirurgiche sono popolari soprattutto in Asia contro l'inquinamento atmosferico, anche se sorprendentemente ci sono pochi studi che ne testano l'efficacia contro allergeni esterni come i pollini. I filtri nasali sono membrane usa e getta, poste nel vestibolo anteriore di ciascuna narice, mentre i dispositivi per il potenziamento della barriera mucosale proteggono la mucosa nasale e bloccano il contatto con allergeni e particolato.

La mobile Health (mHEALTH) è un nuovo modello di assistenza sociosanitaria, realizzabile tramite l'utilizzo di dispositivi mobili come i cellulari, gli smartphone, i dispositivi di monitoraggio dei pazienti e i personal digital assistants (PDA) che rilevano parametri fisici, attività fisica e sonno.

Tra i dispositivi medici non impiegati di routine in ambito clinico c'è la broncoscopia combinata con ecografia o imaging ad alta risoluzione per le broncopneumopatie. La raccolta ed esame della condensa del respiro espirato (EBC) è un altro metodo non invasivo per l'analisi di biomarcatori dalle vie aeree. La misurazione della temperatura dell'espirato (EBT) è suggerita come metodo non invasivo per rilevare processi infiammatori nelle vie aeree e richiede l'uso di termometri precisi e molto sensibili. L'oscillometria a impulsi (IOS) è una tecnica non invasiva e utilizza onde sonore di diversa intensità e frequenza per misurare l'attività respiratoria. Al momento, ci sono più di 250 dispositivi inalatori autorizzati per la somministrazione di farmaci per disturbi respiratori cronici. Gli inalatori predosati pressurizzati (PDMI) permettono il deposito di specifici farmaci in forma di aerosol nelle vie aeree e solo il 10-15% della dose raggiunge il polmone. Gli inalatori di polvere secca (DPI) contengono farmaci sotto forma di polvere mentre i nebulizzatori trasformano formulazioni liquide in aerosol: quelli a getto sono i più comuni ma anche i più rumorosi. I nebulizzatori ad ultrasuoni generano aerosol attraverso onde ultrasoniche ad alta frequenza, sono più costosi e determinano un aumento della temperatura della soluzione nebulizzata. I nebulizzatori a rete contengono una membrana microforata attraverso la quale viene forzato il passaggio di farmaco liquido. I distanziatori, sono dispositivi progettati per aumentare la distanza tra dispositivo pressurizzato e bocca del paziente, diminuiscono la velocità delle goccioline di aerosol e la sensazione spiacevole prodotta dall'evaporazione del solvente nella cavità orale. I dispositivi per la somministrazione nasale di farmaci (NDDD), utilizzati per la terapia di malattie seno-nasali, come rinite e rinosinusite, per una serie di effetti collaterali fastidiosi sono stati sostituiti da contagocce nasali che consentono di instillare direttamente il farmaco o da spray ad erogazione dosata. Sono disponibili inoltre tutta una serie di dispositivi per il trattamento della rinite allergica basati sull'emissione di radiazioni a lunghezze d'onda fra lo spettro del visibile e dell'infrarosso (rinofototerapia), o su laser a diodi a 810 nm (laserterapia), su ultrasuoni (ultrasuoni ad alta intensità) o su radiofrequenze con caratteristiche specifiche (turbino-plastica a radiofrequenza).

Infine la gestione delle reazioni anafilattiche si basa su autoiniettori di adrenalina (AAI; o epinefrina, EAI), che sono siringhe monouso preriempite. Attualmente sono disponibili AAI con dosi fisse di 0,10, 0,15 e 0,3 mg, consigliate per l'impiego, rispettivamente, in neonati, in bambini <25 kg e in bambini >25kg ed adulti. La prescrizione di AAI è indicata nei pazienti con episodi pregressi di anafilassi, con alto rischio di riesposizione a fattori scatenanti. Uno studio recente ha evidenziato che l'80% dei dispositivi AAI, analizzati dopo 2 anni dalla data di scadenza, presenta ancora il 90% o più di adrenalina iniziale, a sottolineare il mantenimento della loro efficacia come richiesto dall'FDA.

In conclusione, la position paper della World Allergy Organization (WAO) illustra in modo dettagliato tutti i dispositivi medici utilizzabili in allergologia, da quelli ad uso personale a quelli che richiedono personale altamente specializzato, evidenziandone i punti di forza e i relativi limiti al fine di facilitare la trasformazione del sistema sanitario in percorsi assistenziali integrati per la gestione delle allergie e delle loro comorbidità.

Parole chiave: dispositivi medici, allergia, diagnostici

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Popov TA et al. Medical devices in allergy practice. World Allergy Organization Journal;2020;13:100466. doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100466.

Lesioni da pressione correlate a dispositivi medici nei neonati e bambini

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

Nel campo dell'assistenza sanitaria secondaria, durante la fase acuta di una patologia, diverse tipologie di dispositivi medici sono comunemente utilizzate per scopi diagnostici e terapeutici. Nonostante l'uso di questi dispositivi sia essenziale nella maggior parte dei casi, continuano ad emergere segnali di un'associazione fra l'impiego di questi e la comparsa di lesioni da pressione (medical device-related pressure injuries, MDRPI). Tali lesioni conducono ad ulteriore dolore e sofferenza e ad un maggior rischio di infezione e conseguente formazione di cicatrici. Negli adulti è stato riportato che le lesioni correlate all'uso di dispositivi variano dal 29% al 60%. Nella popolazione pediatrica, il tasso di questo tipo di lesioni è stato segnalato raggiungere il 70%. Queste lesioni possono sviluppare ferite gravi, specialmente nelle aree con minima presenza di tessuto adiposo, ad esempio, sulla testa e sul viso. In campo pediatrico il rischio è più alto poiché correlato a superfici cutanee più piccole e alla mancanza di dispositivi adeguati alle ridotte dimensioni corporee. Inoltre, i bambini non comprendono l'importanza dell'uso del dispositivo, tanto che spesso deve essere assicurato ed immobilizzato per la sicurezza del paziente. Nel 2015, la Wound Ostomy Continence Nurses Society, in merito alle lesioni da pressione acquisite in ospedale, ha definito una lesione da pressione associata a dispositivo medico come una "lesione localizzata sulla pelle e/o sul tessuto sottostante, incluse le mucose, dovuta alla pregressa presenza di un dispositivo medico esterno, posizionato nella sede dell'ulcera che rispecchia la forma del dispositivo" Questa definizione è stata adottata dal National Pressure Injury Advisory Panel, che nel 2016 ha rivisto i parametri di stadiazione degli infortuni da pressione, aggiungendo una categoria specifica per questo tipo di lesioni, che vengono classificate con gli stessi criteri delle lesioni legate all'immobilità, ad esempio le piaghe da decubito.

Scopo del presente studio è stato descrivere (1) le tipologie di dispositivi medici in uso, (2) i tassi di incidenza di MDRPI per 1000 giorni di dispositivo, (3) la localizzazione e lo stadio di gravità di MDRPI e (4) le strategie di prevenzione utilizzate negli ambienti di assistenza pediatrica acuta.

I pazienti sono stati reclutati da 8 centri medici accademici pediatrici negli Stati Uniti. Come criteri di inclusione sono stati scelti: età <21 anni, allettamento per almeno 24 ore con almeno

un dispositivo collegato attraverso la pelle o una mucosa. Sono stati esclusi pazienti con lesioni da pressione preesistenti. I dati oggetto di tale studio sono stati raccolti tra il 25 marzo 2013 e il 15 luglio 2015. Al momento del reclutamento, è stato determinato il punteggio relativo alla gravità della malattia, lo stato cognitivo e funzionale al momento del ricovero ospedaliero e lo z-score di indice di massa corporea in fase di ammissione al fine di quantificare lo stato nutrizionale di ogni soggetto. I soggetti arruolati sono stati valutati in cieco fino a 3 volte a settimana per 2 settimane intere e poi settimanalmente per altre 2 settimane. Gli endpoint dello studio sono stati la dimissione dall'ospedale o il ventottesimo giorno di ricovero. Sono stati inoltre considerati eventuali interventi di messa in sicurezza o protezione del paziente e se ogni particolare dispositivo era riposizionabile. La stadiazione della lesione da pressione è stata eseguita secondo le linee guida NPIAP.

Dei 625 soggetti arruolati nello studio, 42 (7%) hanno sviluppato una lesione associata all'uso di dispositivo medico. I dati demografici non sono risultati un fattore discriminante. Sono risultati fattori di rischio di MDRPI la compromissione della funzione cognitiva, un indice di massa corporea estremo (sottopeso o sovrappeso), l'arruolamento in terapia intensiva pediatrica e/o l'essere stato intubato. Dei 42 pazienti affetti da MDRPI, 12 presentavano 2 o più lesioni per un totale di 63 lesioni. La maggior parte (74%) di queste lesioni erano di stadio 1 o 2; in particolare l'11% sono risultate lesioni dei tessuti profondi, l'8% mucosali ed il 6% instabili. Non sono stati identificati lesioni di stadio 3 o 4. La localizzazione sulla testa/viso ed estremità ha rappresentato un parametro importante in quanto il 51% delle lesioni si è verificato nella zona testa/viso, il 35% nelle estremità, in seguito all'impiego di dispositivi. Il 63% delle lesioni è stato riscontrato già al terzo giorno o entro una settimana dall'inizio dell'osservazione mentre il 30% di queste è stato rilevato dalla seconda alla quarta settimana. Il tasso più alto di MDRPI si è verificato in caso di utilizzo di dispositivi respiratori, seguiti dagli immobilizzatori, da dispositivi medici per il drenaggio gastrointestinale e da dispositivi esterni di monitoraggio. Sebbene i dispositivi vascolari siano tra i più usati, sono risultati tra quelli con minor rischio di MDRPI. Inoltre, pazienti esposti a più dispositivi medici hanno dimostrato essere soggetti ad un maggior rischio di MDRPI, anche in caso di ricovero in terapia intensiva. Si è inoltre evidenziato che per ogni incremento di punto nella scala Braden QD, un paziente ha un rischio pari al 45% di sviluppare MDRPI.

In questo ampio studio prospettico, è stato rilevato quanto l'uso di dispositivi medici in neonati e bambini ospedalizzati generi nel 7% dei pazienti una o più lesioni da pressione. Per circa i due terzi dei dispositivi, sono state attuate strategie preventive di redistribuzione della pressione e protezione della pelle. L'uso della scala Braden QD è risultato un buon predittore del rischio di comparsa e sviluppo delle lesioni nella popolazione pediatrica dove la probabilità di insorgenza aumenta in modo esponenziale per ogni incremento di un singolo punto della scala. Studi precedenti avevano dimostrato che più della metà delle lesioni da pressione si verifica con l'uso di una varietà di dispositivi medici tra cui calchi, stecche, tubi endotracheali, sondini nasogastrici e sonde di saturazione. Ciò ha portato alla conclusione che la scelta del dispositivo deve ormai dipendere anche dal correlato rischio di insorgenza di lesione ad esso dovuta. Inoltre, in caso di ricovero in terapia intensiva, i pazienti spesso hanno bisogno di dispositivi medici multipli per monitoraggio esterno e cure salvavita che espongono questi pazienti vulnerabili ad un aumentato rischio di MDRPI, stimato fra il 42,5% ed il 90%.

In conclusione, questo studio ha evidenziato un numero di MDRPI complessivamente basso che ha impedito un'analisi predittiva dell'efficacia di specifici interventi preventivi. Tuttavia, va considerato che i dispositivi medici rappresentano un fattore di rischio per la comparsa di MDRPI in ospedale soprattutto nelle terapie intensive pediatriche e nelle unità di riabilitazione. L'impiego della scala Braden QD rispetto alla vecchia scala Braden Q permette l'identificazione di pazienti pediatrici a rischio di MDRPI sia per l'uso di dispositivi medici che per lo stato di immobilità. Inoltre, l'utilizzo di un metodo univoco di classificazione di MDRPI si è rivelato essenziale per la tracciabilità dei pazienti, il confronto delle lesioni stesse, anche attraverso l'utilizzo della cartella clinica elettronica, così da facilitare i medici nell'attribuzione dei punteggi della scala Braden QD secondo criteri standardizzati.

Parole chiave: lesioni da pressione correlate a dispositivi medici, pediatria, terapia intensiva.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Stellar JJ. et al. Medical Device-Related Pressure Injuries in Infants and Children Catheter J Wound Ostomy Continence Nurs. 2020;47:459-469. doi: 10.1097/WON.0000000000000683.

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)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania)

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](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.
