



Newsletter numero 315 del 01.03.2022

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

- Analisi finale del profilo di efficacia e sicurezza della dose singola del vaccino anti-COVID-19 Ad26.COV2.S
- Prolungamento dell'intervallo QT da farmaci nella popolazione anziana: studio osservazionale cross-sectional in Medicina Interna
- Trend nell'uso di anticoagulanti orali, antiplatefici e statine in quattro paesi europei: uno studio basato sulla popolazione
- Modelli di trattamento nel mondo reale europeo e statunitense in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico: una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Prevenzione della polmonite associata a ventilazione meccanica con l'impiego di tubi endotracheali ricoperti da una lega di metallo nobile: uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco

Analisi finale del profilo di efficacia e sicurezza della dose singola del vaccino anti-COVID-19 Ad26.COV2.S*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Il vaccino Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson-Janssen) è un vaccino a vettore virale composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26, incompetente per la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina spike (S) del virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) in una conformazione stabilizzata (vaccino Ad26.COV2.S). Il coronavirus si serve della proteina S, presente sulla sua superficie esterna, per penetrare all'interno delle cellule umane. L'analisi primaria dello studio ENSEMBLE di fase 3, eseguita quando erano stati soddisfatti i criteri pre-specificati e condotta durante l'emergenza iniziale delle diverse varianti e per un follow-up mediano di 58 giorni, aveva mostrato un'efficacia del 66,9% contro la forma da moderata a grave della malattia Covid-19 e maggiore dell'85% contro la forma grave-critica.

Lo studio di seguito presentato, pubblicato sul The New England Journal of Medicine, riporta l'analisi finale della fase in doppio cieco dello studio ENSEMBLE, eseguita, secondo protocollo, quando i dati per oltre il 90% dei partecipanti sono stati aperti.

Lo studio clinico ESEMBLE è uno studio di fase 3, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. I dati riportati riguardano la fase in cui si è verificata la vaccinazione incrociata dei partecipanti del gruppo di controllo. I partecipanti eleggibili allo studio erano adulti di età uguale o superiore a 18 anni e in buono stato di salute, senza altre patologie concomitanti o con altre condizioni coesistenti stabili e ben controllate. I criteri di esclusione riguardavano la precedente somministrazione di un vaccino contro Covid-19 o una alterazione del sistema immunitario. Dopo l'autorizzazione all'uso in emergenza, i partecipanti che avevano ricevuto placebo durante la fase in doppio cieco erano diventati eleggibili alla vaccinazione con Ad26.COV2.S (vaccinazione crossover), a condizione che non avessero ricevuto un altro vaccino contro Covid-19 al di fuori dello studio. Questa fase di crossover ha ridotto il tempo di follow-up nella fase in doppio cieco prestabilita. I partecipanti sono stati assegnati a ricevere in maniera casuale, in un rapporto 1:1, con il metodo della permutazione a blocchi, il vaccino Ad26.COV2.S (5×10^{10} particelle virali) o placebo salino con una iniezione intramuscolare (0,5 ml). La cecità sia per gli sperimentatori che per i partecipanti è stata mantenuta fino alla visita in cui veniva indicato il gruppo di assegnazione o di crossover.

Le valutazioni degli obiettivi di efficacia primaria e secondaria erano basate su casi di Covid-19 confermati centralmente (a livello molecolare con l'uso della RT-PCR ([reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa m-2000 SARS-CoV-2 in tempo reale], Abbott); i casi sono stati valutati clinicamente in modo indipendente da un comitato per la valutazione della gravità clinica. I partecipanti hanno risposto a un questionario bisettimanale per valutare se avevano sintomi di Covid-19, che sono stati registrati con l'uso di un questionario elettronico. I due obiettivi primari erano l'efficacia del vaccino contro la prima insorgenza di Covid-19 nella forma da moderata a grave-critica, confermata mediante PCR, con insorgenza dopo almeno 14 giorni o 28 giorni la somministrazione nella popolazione per-protocol. Gli eventi avversi gravi e i sospetti eventi avversi di speciale interesse sono stati raccolti e registrati durante lo studio. Durante la fase in doppio cieco, una sottopopolazione per la valutazione della sicurezza, che includeva approssimativamente 6000 partecipanti, riportava, in maniera sollecitata, eventi avversi locali e sistemici in un diario elettronico nei 7 giorni successivi alla vaccinazione e non sollecitata nei 28 giorni successivi alla vaccinazione. La popolazione per l'analisi completa includeva tutti i partecipanti che erano andati incontro a randomizzazione e che avevano ricevuto una dose del vaccino in studio o placebo. La popolazione a rischio escludeva i partecipanti che avevano avuto un caso di Covid-19 con insorgenza prima del giorno 15 o del giorno 29 per la valutazione dell'efficacia del vaccino rispettivamente dopo almeno 14 giorni o 28 giorni la somministrazione. L'analisi di efficacia era condotta nella popolazione per-protocol, che includeva partecipanti che avevano ricevuto il vaccino o placebo nella fase in doppio cieco; i partecipanti che erano sieropositivi o positivi con RT-PCR al basale erano esclusi dalla popolazione per-protocol. Le analisi sul profilo di sicurezza del vaccino sono state condotte sull'intera popolazione.

L'arruolamento dei partecipanti allo studio ha avuto inizio il 21 settembre 2020 e la data ultima per l'analisi finale era il 9 luglio 2021, con la conclusione della fase in doppio cieco variabile tra i vari Paesi coinvolti nello studio. L'autorizzazione all'uso in emergenza per il vaccino Ad26.COVS è avvenuta il 27 febbraio 2021; la fase crossover, corrispondente al primo partecipante del gruppo placebo vaccinato, è iniziata il 10 marzo 2021. Le caratteristiche dei partecipanti al basale erano bilanciate tra i vari gruppi in studio ed erano in generale rappresentative della popolazione a rischio per Covid-19 negli Stati Uniti. A livello mondiale, il 19,5% dei partecipanti allo studio avevano 65 anni o più e il 42% patologie coesistenti.

In totale, 43.788 partecipanti sono stati randomizzati ed hanno ricevuto il vaccino o placebo e 39.185 che erano sieronegativi per SARS-CoV-2 al basale sono stati inclusi nella popolazione analizzata per-protocol per la fase in doppio cieco. All'atto dell'analisi finale, il 97% dei partecipanti ha completato la fase in doppio cieco o si è ritirato prematuramente. Il follow-up mediano è stato di 121 giorni (intervallo: 1-284); 35.788 (91,3%) e 8.940 (22,8%) partecipanti nella popolazione per-protocol ha avuto rispettivamente un follow-up di almeno 2 mesi e 6 mesi nella fase in doppio cieco.

Nella popolazione a rischio sono stati registrati nel gruppo vaccinato 484 casi di Covid-19 in forma severa-critica, con insorgenza almeno dopo 14 giorni dalla somministrazione, in confronto a 1067 nel gruppo placebo (efficacia: 56,3%; IC 95%: 51,3 - 60,8). L'efficacia del vaccino contro la forma da moderata a severa-critica con insorgenza di almeno 28 giorni dalla somministrazione era del 52,9% (IC 95%: 47,1 - 58,1). L'endpoint primario ha captato più casi sintomatici con insorgenza di almeno 28 giorni dalla somministrazione, con solo 10 casi di Covid-9 lieve insorti nel gruppo vaccinato e 12 nel gruppo placebo, mostrando un'efficacia del 54,4% (IC 95%: 46,6 - 57,6) contro qualsiasi forma di infezione sintomatica. L'efficacia del vaccino persisteva approssimativamente per 6-7 mesi dalla vaccinazione con un successivo modesto declino. Questa apparente riduzione dell'efficacia può essere correlata all'emergere, verso la fine dello studio, di varianti più resistenti, come evidenziato dall'assenza di un calo dell'efficacia contro "altre" sequenze virali minori. Poiché i risultati di efficacia per l'end point primario erano simili a 14 o più giorni e a 28 o più giorni dopo la somministrazione, solo gli ultimi risultati sono mostrati per gli end point secondari ed esplorativi.

Nuovi ceppi virali sono emersi e sono diventati dominanti nella maggior parte dei Paesi coinvolti nello studio durante il periodo di analisi, con alcune varianti insorte prevalentemente in uno specifico Paese (B.1.351 [beta] in Sud Africa, C.37 [lambda] in Perù e B.1.621 [mu] in Colombia). L'efficacia del vaccino è stata del 70,2% (IC 95%: 35,3 - 87,6) contro il Covid-19 da moderato a severo-critico causato dalla variante B.1.1.7 (alfa); del 69,0% (IC 95%: 59,1 - 76,8) contro Covid-19 da moderato a grave-critico causato da SARS-CoV-2 classificato come "altro", con un'efficacia che rimane stabile per 195 giorni di follow-up; e del 58,2% (IC 95%: 35,0 - 73,7) contro Covid-19 da moderato a grave-critico causato dal ceppo di riferimento (B.1.D614G). L'efficacia complessiva è stata del 44,4% (IC 95%: 34,6 - 52,8) contro ceppi SARS-CoV-2 diversi da quello di riferimento, incluso il 51,9% (IC 95%: 19,1 - 72,2) contro la variante beta e del 36,5% (IC 95%: 14,1 - 53,3) contro la variante P.1 (gamma). Al termine del periodo in doppio cieco, non è stata osservata alcuna differenza tra vaccino e placebo rispetto ai 21 casi causati dalla variante B.1.617.2 (delta) in Sud Africa (efficacia del vaccino, - 5,7%; IC 95%: da -177,7 a 59,2). Le curve di Kaplan-Meier suggeriscono che l'efficacia contro il ceppo di riferimento circolante e la variante beta è iniziata rispettivamente 14 giorni e 25 giorni dopo l'immunizzazione ed è iniziata immediatamente dopo l'esposizione alla variante alfa, che è emersa almeno 2 mesi dopo che la vaccinazione dei partecipanti al gruppo vaccinato è stata completata. Le curve di Kaplan-Meier sono state tracciate fino alla fine della fase in doppio cieco, indipendentemente dal fatto che si verificassero casi in entrambi i gruppi. Per le forme gravi-critiche di Covid-19, l'efficacia complessiva del vaccino è stata del 74,6% (IC 95%: da 64,7 a 82,1). Le curve di incidenza cumulativa hanno iniziato a separarsi circa 7 giorni dopo la somministrazione, senza una diminuzione evidente per circa 6-7 mesi dalla somministrazione. Inoltre, l'efficacia del vaccino contro il ceppo di riferimento è stata del 93,1% (IC 95%: da 54,4 a 99,8); contro ceppi non di riferimento SARS-CoV-2 (comprese le "altre" sequenze con la mutazione E484K) del 71,8% (IC 95%: da 56,3 a 82,3); contro la variante beta del 78,4% (IC 95%: da 34,5 a 94,7); contro la variante gamma del 63,6% (IC 95%: da 18,8 a 85,1); contro la variante lambda del 67,6% (IC 95%: da -29,8 a 94,4) e contro la variante mu del 79,5% (IC 95%: da 38,5 a 94,9). Sono stati segnalati solo sei casi di Covid-19 grave-critico causati dalla variante alfa e quattro causati dalla variante delta.

L'efficacia del vaccino contro Covid-19 da moderato a severo-critico con insorgenza almeno 28 giorni dopo la somministrazione in tutti i partecipanti, indipendentemente dalla condizione sierologica al basale, esclusi i partecipanti in cui il Covid-19 si è sviluppato prima del giorno 29 (popolazione a rischio), è stata del 53,2% (IC 95%: da 47,5 a 58,4). L'efficacia del vaccino contro Covid-19 da moderato a severo-critico con insorgenza 1 giorno dopo la somministrazione è stata del 52,6% (IC 95%: da 47,6 a 57,2). L'efficacia del vaccino contro Covid-19 con esordio almeno 28 giorni dopo la somministrazione, che ha portato all'intervento medico (incluso il ricovero in ospedale) è stata del 75,6% (IC 95% aggiustato: da 54,3 a 88,0) ed è durato da 6 a 7 mesi. L'efficacia contro Covid-19 grave-critico che ha portato all'intervento medico (incluso il ricovero in ospedale) era inizialmente di circa il 90% e si è ridotta al 70% entro circa 6 settimane, rimanendo a quel livello per 5-6 mesi. Sulla base delle sequenze disponibili, 3 di questi casi sono stati causati dal ceppo di riferimento (tutti nel gruppo placebo) e 44 sono stati causati da varianti (11 nel gruppo vaccinato e 33 nel gruppo placebo; efficacia del vaccino, 67,5%; IC 95%: da 34,1 a 85,2). Tra i 2.131 partecipanti nel gruppo vaccinato che erano sieropositivi al SARS-CoV-2 al basale rispetto ai 18.924 partecipanti nel gruppo placebo che erano sieronegativi al basale, l'efficacia osservata del vaccino contro Covid-19 da moderato a severo-critico era del 97,7% (IC 95%: da 93,3 a 99,5). La sola infezione precedente, in un'analisi che ha coinvolto soggetti che hanno ricevuto placebo sieropositivi e sieronegativi, ha fornito una protezione del 90,4% (IC 95%, da 83,2 a 95,1) contro Covid-19 critico da moderato a severo. L'efficacia del vaccino contro la morte da Covid-19 è stata dell'82,8% (IC 95%: da 40,5 a 96,8), con un effetto protettivo mantenuto per almeno 6 mesi dopo la somministrazione. Almeno 28 giorni dopo la somministrazione, nel gruppo vaccinato si sono verificati 3 decessi correlati a Covid-19 (tutti in partecipanti di età ≥ 60 anni), rispetto ai 17 nel gruppo placebo. Nelle analisi per sottogruppi, l'efficacia del vaccino contro Covid-19 da moderato a severo-critico nei partecipanti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è risultata del 23,5% (IC 95%: da -78,3 a 68,2). L'efficacia del vaccino in tale forma di Covid variava a seconda del Paese: 33,1 (IC 95%: 6,3 a 52,5) in Perù, 45,3 (IC 95: da 29,1 a 58,0) in Brasile, 49,3 (IC 95%: da 26,9 a 65,3) in Sud Africa e 69,7 (IC 95%: da 60,7 a 76,9) negli Stati Uniti.

La sottopopolazione per la valutazione della sicurezza comprendeva 3.356 partecipanti nel gruppo vaccinato e 3.380 nel gruppo placebo. Nel complesso, più eventi avversi sollecitati si sono verificati nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo placebo durante il periodo di 7 giorni dopo la somministrazione. Gli eventi avversi sollecitati locali e sistemici di grado 3 durante il periodo di 7 giorni erano simili a quelli riportati nell'analisi primaria. In generale, è stata osservata una reattogenicità inferiore tra gli anziani rispetto ai giovani. Tra i 155 partecipanti al gruppo vaccinato che erano sieropositivi per SARS-CoV-2 al basale, il 60,0% e il 52,9% hanno riportato rispettivamente un evento avverso locale o sistemico richiesto, simile alle percentuali tra i 3.201 partecipanti sieronegativi al basale (rispettivamente 54,5% e 60,6%). Gli eventi avversi locali sollecitati di grado 3 o superiore erano rari tra i vaccinati, indipendentemente dalla loro condizione sierologica al basale. Eventi avversi sistemici di grado 3 o superiore si sono verificati nell'1,3% dei vaccinati sieropositivi e nel 2,3% dei vaccinati sieronegativi. Eventi avversi gravi non correlati a Covid-19 (popolazione per l'analisi completa) si sono verificati in 223 partecipanti (1,0%) nel gruppo vaccinato e in 265 partecipanti (1,2%) nel gruppo placebo. Al momento dell'analisi finale con un follow-up prolungato, è stata osservata una discrepanza per acufene (15 casi nel gruppo vaccinato vs 4 nel gruppo placebo), orticaria (13 vs 6), convulsioni (9 vs 4), embolia polmonare (10 vs 5) e trombosi venosa profonda (11 vs 3); non sono state osservate differenze per la sindrome di Guillain-Barré (1 caso per gruppo) o per la paralisi di Bell (2 casi nel gruppo vaccino e 1 nel gruppo placebo). Non sono stati segnalati casi di miocardite o encefalite. La trombosi con trombocitopenia è stata definita come un evento avverso di particolare interesse. Al momento dell'analisi finale, nella fase in doppio cieco sono stati segnalati 83 decessi (28 nel gruppo vaccinato e 55 nel gruppo placebo, con 5 e 22 casi, rispettivamente, correlati al Covid-19). Tutti i decessi sono stati considerati dagli sperimentatori non correlati al vaccino o al placebo.

Nell'analisi finale della fase in doppio cieco dello studio ENSAMBLE, il follow-up mediano è stato di 4 mesi, con 8.940 partecipanti che avevano almeno 6 mesi di follow-up. Una singola dose del vaccino Ad26.COVS è rimasta efficace (52,9%) nel prevenire forme da moderate a severe-critiche di Covid-19 e di tutte le forme sintomatiche (52,4%), nonostante l'emergere di

diverse varianti durante lo studio. L'efficacia contro la forma grave-critica di malattia è rimasta superiore (74,6%) rispetto all'efficacia contro la forma da moderata a grave-critica, con una stima inferiore per le diverse varianti (93,1% di efficacia contro il ceppo di riferimento e 71,8% contro ceppi non di riferimento, tra cui "altre" sequenze con la mutazione E484K), indicando che il vaccino Ad26.COVS induce livelli di protezione più elevati in proporzione alla gravità della malattia e alla natura della mutazione virale.

Come commentato dagli autori, i punti di forza dello studio fino all'attuale analisi finale includevano un periodo di follow-up più lungo rispetto all'analisi primaria con estensione dei risultati primari, nonché l'analisi dell'efficacia del vaccino in tutte le regioni geografiche, in popolazioni diverse e contro l'infezione dovuta a diverse varianti. Un limite dello studio è stato l'interruzione prematura del follow-up nella fase controllata con placebo e i tempi di follow-up variabili tra i Paesi, a seconda di quando si è avuta l'approvazione della modifica dell'autorizzazione all'uso post-emergenza (che ha consentito di rendere nota l'assegnazione dei gruppi e di vaccinare quelli nel gruppo placebo). Per le varianti delta e omicron, sono stati ottenuti dati limitati o nulli nella fase in doppio cieco dello studio. Pertanto, l'efficacia del vaccino verso le nuove varianti dovrà essere valutata in studi che coinvolgono la real-world evidence.

Parole chiave: efficacia, sicurezza, COVID-19, vaccino Ad26.COVS, studio clinico controllato e randomizzato di fase 3

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da Janssen Research and Development, un'affiliata di Janssen Vaccines and Prevention e parte delle società farmaceutiche Janssen di Johnson & Johnson. È stato, inoltre, supportato in tutto o in parte da fondi federali dell'Autorità Biomedical Advanced Research and Development, parte dell'Ufficio del Assistant Secretary for Preparedness and Response at the Department of Health and Human Services, ai sensi dell'altro accordo di transazione HHSO100201700018C e dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e dagli Istituti Nazionali di Sanità.

Riferimento bibliografico:

Sadoff J, et al; ENSEMBLE Study Group. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COVS. N Engl J Med. 2022 Feb 9;NEJMoa2117608. Epub ahead of print.

Prolungamento dell'intervallo QT da farmaci nella popolazione anziana: studio osservazionale cross-sectional in Medicina Interna

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La sindrome del QT lungo (SQTL) è multifattoriale ed è associata ad un elevato rischio di torsione di punta, una tachicardia polimorfica ventricolare che può determinare fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa. La SQTL può essere congenita o acquisita, quest'ultima è la forma più diffusa e prevalentemente correlata all'utilizzo di farmaci bloccanti il canale al potassio K⁺ hERG (human ether-a-go-go-related gene). Altri fattori correlati alla SQTL acquisita sono l'età avanzata, l'ipokalemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, la bradicardia, malattie cardiache, emorragia subaracnoidea, inedia e il genere femminile. A tal proposito, tuttavia, due studi recenti hanno rilevato che il genere maschile rappresenta altresì un fattore di rischio per la SQTL, ma nella popolazione anziana. A tal riguardo è noto anche che l'età avanzata spesso si caratterizza di polifarmacoterapia che talora può includere farmaci in grado di bloccare le correnti al potassio e dunque potenzialmente correlati alla SQTL. Dai risultati di uno studio condotto con i dati del registro italiano della Società di Medicina Interna è emerso infatti che la prevalenza d'uso di farmaci in grado di prolungare il tratto QT è pari al 55,2% nei pazienti anziani, tuttavia, a riguardo i dati dalla letteratura scientifica sono ancora scarsi.

In tale scenario, quindi, è stato condotto uno studio osservazionale con l'obiettivo di stimare la prevalenza della sindrome del QT lungo e dell'uso di farmaci ad essa associati in pazienti anziani ricoverati presso reparti di medicina interna. Altro obiettivo dello studio è stato quello di identificare i fattori clinici e i farmaci associati alla SQTL e valutare eventuali interazioni

farmaco-farmaco quale causa di tale sindrome.

A partire dal mese di Aprile 2017 e fino al mese di Aprile 2019, presso l'Azienda Universitaria di Siena, un medico formato ha proceduto allo screening dei pazienti ricoverati presso l'Unità di Medicina Interna. Sono stati esclusi pazienti con fibrillazione atriale, bigeminismo, largo complesso QRS con onde T non identificabili al basale. Sono stati arruolati tutti i pazienti con età >65 anni con almeno una prescrizione all'atto della dimissione. Al momento dell'arruolamento sono state raccolte informazioni relative ad eventuali terapie farmacologiche prescritte dal medico di medicina generale, mentre i dati relativi ai trattamenti farmacologici durante il ricovero sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche. Allo stesso modo sono stati raccolti dati clinici rilevanti per la SQTL, quali età del paziente, genere, indice di massa corporea (BMI), i livelli sierici di potassio, calcio, magnesio, livelli di creatinina, eventuali patologie tra cui ipertensione, ipotiroidismo, diabete mellito di II tipo, sindrome coronarica acuta, cardiomiopatia dilatativa/scompenso, cardiopatia cronica ischemica, ipertrofia ventricolare. L'ipokalemia è stata definita come livelli di potassio pari a 1,10 mg/dL. Entro 24 ore dal ricovero, è stato effettuato un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni con misura automatica dell'intervallo QT. La SQTL è stata definita come un intervallo QTc maggiore di 450 ms nei soggetti di sesso maschile e maggiore di 470 ms in quelli di sesso femminile. Da CredibleMeds® è stata scaricata la lista, periodicamente aggiornata, dei farmaci potenzialmente associati al prolungamento dell'intervallo QT. Tale lista si compone di tre gruppi di farmaci, in particolare quelli con rischio noto di prolungamento dell'intervallo QT (lista n.1), quelli con rischio possibile (lista n.2) e quelli per i quali il rischio è noto in alcune condizioni, per esempio quando utilizzati in pazienti con SQTL congenita, impiegati a dosi maggiori rispetto a quanto raccomandato o insieme con altri con conseguente interazione farmacologica, (lista n.3). L'utilizzo cronico di farmaci associati al prolungamento del tratto QT è stato considerato quando l'esposizione era uguale o superiore a 4 giorni di assunzione. Il Software IBM Micromedex Drugdex® è stato utilizzato per identificare potenziali interazioni farmacologiche quali causa dell'evento in studio. Le variabili continue sono state descritte come media e relativa deviazione standard (DS), quelle categoriche come numeri e relative percentuali. Il test di Pearson è stato utilizzato per l'analisi di eventuali correlazioni tra il prolungamento del QT e le variabili continue. I pazienti sono stati poi suddivisi in due gruppi in base alla presenza della SQTL e si è proceduto ad un'analisi caso-controllo. Per le variabili continue sono stati utilizzati il test a due code T o il test di Mann-Whitney. Il test del X^2 o quello di Fisher sono stati impiegati per l'analisi di eventuali correlazioni tra la SQTL e le variabili continue prese in considerazione. Le variabili significative al modello di analisi univariata sono state poi verificate con una regressione logistica multivariata. In totale, lo studio ha arruolato 243 pazienti con età media di $79,65 \pm 8,27$ anni. Il 40,8% della popolazione in studio è risultata di genere maschile. In media l'intervallo QT è risultato di $453,70 \pm 43,77$ ms. In totale in 89/243 soggetti è stata riscontrata la SQTL. Un intervallo QT >500 ms è stato osservato in 29/243 soggetti. Nella maggior parte dei soggetti arruolati, dai dati raccolti, si è osservata la prescrizione di almeno un farmaco associato al prolungamento dell'intervallo QT (218/243 [89.7%]), mentre il 30,5% è risultato in trattamento con un farmaco riportato nella lista n.1. Da notare che più di un terzo della coorte era in trattamento con più di due farmaci associati all'allungamento dell'intervallo QT al momento dell'ECG. Per 237 soggetti è stato possibile ottenere dati relativi ai livelli sierici di potassio, di magnesio per 229 e per 235 quelli di calcio. L'ipocalcemia è risultato lo squilibrio più frequente; inoltre, in una buona proporzione di soggetti sono state riscontrate al basale patologie cardiache. Tra i farmaci a rischio di QT lungo, quelli più frequenti sono risultati la furosemide, pantoprazolo e lansoprazolo. La claritromicina, amiodarone e citalopram sono stati quelli più frequenti e ricompresi nella lista n.1, ovvero quella dei farmaci notoriamente associati al QT lungo. Un totale di 31 soggetti su 243 hanno manifestato un'interazione farmaco-farmaco causa di QT lungo. I farmaci interagenti più frequenti sono stati il citalopram con l'omeprazolo, citalopram con pantoprazolo, quetiapina e trazodone, citalopram e claritromicina, claritromicina con amiodarone e claritromicina con paroxetina. I farmaci più comunemente implicati nelle interazioni quali causa di QT lungo sono stati citalopram, quetiapina, metronidazolo e claritromicina e la maggior parte delle interazioni erano su base farmacodinamica, anche se quelle più frequenti (ovvero citalopram-omeprazolo e citalopram-pantoprazolo) su meccanismi di tipo farmacocinetico. Dall'analisi univariata è stata identificata una correlazione statisticamente significativa tra la SQTL e l'uso di più di uno o più di due

farmaci associati al prolungamento dell'intervallo QT (rispettivamente odds ratio [OR] 1,87; intervallo di confidenza [IC] 95% 1,06–3,31; $p=0,029$) o (OR 2,18; IC 95% 1,26–3,76; $p=0,005$), l'utilizzo cronico di farmaci associati all'evento (OR 2,29; IC 95% 1,25–4,18; $p=0,006$), il genere maschile (OR 2,16; IC 95% 1,26–3,68; $p=0,004$), l'ipocalcemia (OR 2,06; IC 95% 1,14–3,71; $p=0,015$), ipotiroidismo (OR 3,84; IC 95% 1,39–10,64; $p=0,006$) e cardiomiopatia dilatativa/scompenso cardiaco (OR 3,35; IC 95% 1,58–7,09; $p=0,001$). L'analisi multivariata ha confermato la correlazione tra la SQTL e il genere maschile, l'ipocalcemia, l'ipotiroidismo, la cardiomiopatia dilatativa/scompenso cardiaco e l'uso cronico di farmaci associati al prolungamento dell'intervallo QT.

La prevalenza della SQTL con un intervallo QT>500 ms nella popolazione anziana è risultata del 10% e al momento del ricovero più del 30% dei pazienti è risultato in trattamento con farmaci a rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Il genere maschile è risultato una variabile indipendente associata alla SQTL. Gli inibitori di pompa protonica sono risultati la seconda classe di farmaci più frequentemente prescritta dopo i diuretici. Dato l'aumento delle evidenze sul rischio di SQTL da inibitori di pompa protonica, si rende necessario un intervento di tipo formativo ed informativo rivolto ai medici prescrittori soprattutto quando questi farmaci vengono utilizzati in soggetti anziani che, peraltro, sono più a rischio di aritmie talora con esito fatale.

Riferimenti bibliografici: Rossi M, Marzi F, Natale M, Porceddu A, Tuccori M, Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Capocchi PL. Drug-Associated QTc Prolongation in Geriatric Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Internal Medicine. *Drugs Real World Outcomes*. 2021 Sep;8(3):325-335. doi: 10.1007/s40801-021-00234-x. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834380; PMCID: PMC8324728.

Conflitto di interessi: nessuno

Parole chiave: Sindrome del QT lungo, prevalenza, popolazione anziana, farmaci

Trend nell'uso di anticoagulanti orali, antiplastrinici e statine in quattro paesi europei: uno studio basato sulla popolazione

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

Negli ultimi anni in Europa, si è verificato una riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari (CVD, dall'inglese cardiovascular diseases), comprese la cardiopatia ischemica e l'ictus. Nonostante ciò, esse rimangono la principale causa di morte, rappresentando circa il 45% di tutti i decessi. Allo stesso modo, l'onere di queste malattie (intesi come costi diretti e indiretti) rimane elevato. I cambiamenti dello stile di vita, la terapia antitrombotica, le statine e gli antipertensivi rimangono il punto fermo nella prevenzione delle CVS, anche se nell'ultimo decennio è stata introdotta la classe dei nuovi anticoagulanti orali (NOA).

Il progresso della scienza ha portato notevoli cambiamenti nelle strategie di gestione delle CVD, perciò questo studio effettuato sulla popolazione di quattro Paesi europei ha l'obiettivo di monitorare la variazione delle prescrizioni dei farmaci più comunemente utilizzati per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella popolazione, in modo particolare antitrombotici, antiaggreganti e statine, in un periodo di 9 anni.

Per l'effettuazione di questo studio, sono stati utilizzati dati di pazienti provenienti da quattro Paesi europei che dispongono tutti di sistemi sanitari nazionali – Regno Unito, Danimarca, Italia e Spagna – utilizzando anche dati longitudinali e considerate rappresentative della popolazione generale di quel Paese, come: banca dati IQVIA Medical Research Data (IMRD); Registri collegati che coprono la Regione della Danimarca meridionale (RSD); Banca dati Friuli Venezia Giulia dell'Unità Sanitaria Integrata Universitaria di Udine (FVG ASUIUD) e Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), la banca dati delle cure primarie in Spagna. Queste fonti di dati sono state scelte in base al fatto che lo

sperimentatore principale in ciascuna località fosse disponibile e avesse accesso ai dati per le rispettive analisi.

La popolazione oggetto dello studio ha incluso individui di età compresa tra i 40 e i 99 anni durante tutto il periodo di studio (9 anni) dal 1 gennaio 2010 al 31 dicembre 2018. Questo periodo di tempo è stato scelto per consentire l'analisi dei dati disponibili più recenti, fornendo anche un periodo sufficientemente lungo per identificare eventuali tendenze temporali contemporanee. Per le analisi del Regno Unito e della Spagna, sono state incluse solo le persone con uno stato di registrazione permanente presso il medico di base. Per ciascuna popolazione di studio specifica per Paese, sono state identificate tutte le prescrizioni di antitrombotici e statine durante il periodo di studio. Gli antiaggreganti sono stati classificati come: aspirina a basso dosaggio (compresse da 75-325 mg nel Regno Unito, compresse da 75-150 mg in Danimarca, compresse da 75-300 mg in Italia e compresse da 75 a 300 mg in Spagna), clopidogrel o "altro" (ticagrelor, prasugrel e triflusal). Gli anticoagulanti orali includevano tutti gli antagonisti della vitamina K (VKA) e i NOA disponibili durante il periodo di studio. Per qualificarsi come paziente sottoposto a cure con una di queste classi di farmaci in un anno solare specifico, dovevano avere almeno una prescrizione del farmaco in quell'anno specifico.

Per consentire confronti validi tra Paesi e tra anni di calendario in ciascuna banca dati, è stata eseguita una standardizzazione diretta per età e sesso utilizzando la distribuzione per età (fasce di età di 10 anni) e sesso dalla popolazione di riferimento Eurostat. Per l'uso di aspirina a basse dosi, anche le percentuali di prevalenza annua sono state stratificate per età e sesso.

E' stata calcolata la variazione percentuale – sia differenza assoluta che relativa – della prevalenza di ciascuna classe di farmaci durante il periodo di studio.

In un'analisi post-hoc dei dati del Regno Unito e della Spagna, sono state calcolate le proporzioni di prevalenza annua e variazione percentuale assoluta nell'uso (2018 vs. 2010) dell'aspirina a basso dosaggio a seconda che fosse prescritta per la prevenzione primaria o secondaria di CVD. Lo stesso tipo di analisi su RSD e Friuli Venezia Giulia non è stato possibile perché non c'erano dati a disposizione riguardanti l'indicazione d'uso di aspirina a basse dosi.

I risultati dello studio hanno mostrato che l'uso di statine era sostanzialmente invariato nel Regno Unito (24,8% nel 2010 e 24,6% nel 2018, in leggera flessione dal 2015 al 2018), mentre era leggermente aumentato in Danimarca (dal 21,0% al 22,3%), Friuli Venezia Giulia (dal 12,9% al 14,3%) e Spagna (dal 20,3% al 23,2%). L'utilizzo delle statine è stato costantemente superiore all'uso di antitrombotici nel Regno Unito, RSD e Spagna e costantemente inferiore in Friuli Venezia Giulia. Una tendenza nel tempo è stata osservata nella riduzione dell'uso di antitrombotici in tutti e quattro i Paesi, in particolare nel Regno Unito, scendendo a un livello inferiore rispetto agli altri tre Paesi entro il 2018: le diminuzioni sono state dal 18,7% al 15,9% (Regno Unito; - 2,8 % punti), dal 18,9% al 18,1% (Danimarca; - 0,8% punti), dal 17,7% al 16,6% (Udine; -1,1% punti) e dal 15,0% al 13,6% (Spagna; -1,4% punti). Il periodo di studio è stato caratterizzato da una diminuzione dell'uso di antiaggreganti, con una riduzione del 4,6% nel Regno Unito (dal 16,2% all'11,6%), del 3,7% in Danimarca (dal 17,0% al 13,3%), del 2,0% in Friuli Venezia Giulia (dal 14,8% al 12,8%) e del 2,3% in Spagna (dal 12,2% al 9,9%).

Al contrario, l'utilizzo degli anticoagulanti orali è aumentato costantemente in tutti e quattro i Paesi: dal 3,1% al 4,9% nel Regno Unito, dal 3,1% al 5,6% in Danimarca, dal 3,5% al 4,5% in Friuli Venezia Giulia ed infine dal 3,4% al 4,2% in Spagna. L'aumento dell'uso degli anticoagulanti orali durante il periodo di studio, è stato determinato da una sempre maggiore scelta di NOA, corrispondente a diminuzioni nell'uso di VKA, tanto che già nel 2017 l'uso dei NOA aveva superato i VKA nel Regno Unito e in Danimarca, e nel 2018 in Friuli Venezia Giulia. I VKA sono rimasti la principale classe di anticoagulanti orali utilizzata in Spagna durante gli anni di studio.

La riduzione nell'uso di antiaggreganti piastrinici osservata è stata dovuta ad una diminuzione dell'utilizzo di aspirina a basse dosi principalmente nel Regno Unito (dal 15,3% all'8,9%, - 6,4%) ed in Danimarca (dal 16,3% al 9,5%, -6,8%), ed in misura minore in Friuli Venezia Giulia (dal 13,5% all'11,6%, -1,9%) ed in Spagna (dal 10,2% all'8,8%, -1,4%), senza distinzione di genere. Nel Regno Unito e in Danimarca, con l'aumentare dell'età, sono state osservate maggiori riduzioni dell'uso di aspirina a basse dosi; mentre le differenze di gruppo di età erano minime in Friuli Venezia Giulia ed in Spagna. L'uso di clopidogrel è aumentato nel

Regno Unito (da 1,7% a 3,4%), in Danimarca (da 1,6% a 4,6%) e in Friuli Venezia Giulia (da 0,6% a 1,6%) mentre è diminuito in Spagna (da 2,2% a 1,3%).

Nell'analisi post-hoc per la prevenzione della CVD nel Regno Unito ed in Spagna, l'uso di basse dosi di aspirina per la prevenzione primaria è diminuito dal 9,1% al 4,3% (-4,8% punti) nel Regno Unito e dal 6,7% al 5,5% (-1,2% punti) in Spagna. Analogamente, l'uso di basse dosi di aspirina per la prevenzione è diminuito nel Regno Unito (dal 49,6% al 36,9%, -12,7%) ed è leggermente aumentato in Spagna (dal 46,6% al 47,1%; 0,5%). specularmente, l'uso di clopidogrel per la prevenzione secondaria è aumentato nel Regno Unito (dall'8,7% al 17,5%; 8,8%) ed è diminuito in Spagna (dal 17,8% al 10,0%; -7,8% punti).

L'ulteriore analisi di questi dati ha mostrato che l'uso di basse dosi di aspirina per la prevenzione nel Regno Unito è stato determinato da una riduzione delle prescrizioni ai pazienti affetti da ictus (da 65,1% a 24,4%, -40,7%), ed è diminuita anche per i pazienti affetti da infarto miocardico/angina instabile/rivascolarizzazione coronarica (dal 77,5% al 69,0%, -8,5%). La variazione relativa (2018 vs. 2010) nella percentuale di prevalenza delle dosi di aspirina per la prevenzione primaria delle CVD è stata di -53,5% nel Regno Unito e -20,1% in Spagna, mentre per la prevenzione secondaria è stato -25,6% nel Regno Unito e +1,1% in Spagna.

In conclusione, l'uso di antitrombotici in Regno Unito, Danimarca, Friuli Venezia Giulia e Spagna è diminuito tra il 2010 e il 2018, guidato da una riduzione dell'uso di aspirina a basse dosi che non è completamente spiegata da un graduale aumento dell'uso di anticoagulanti orali. La riduzione dell'aspirina è stata molto più pronunciata per i pazienti non affetti da CVD, mentre l'utilizzo delle statine è rimasto piuttosto costante, aumentando in misura contenuta in Danimarca, Friuli Venezia Giulia e Spagna. Ulteriori studi sulla prevalenza dell'utilizzo di basse dosi di aspirina per la prevenzione delle CVD primarie/secondarie aiuterebbero a analizzare in maniera più approfondita questo argomento.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato sul Journal of Clinical Pharmacology

Parole chiave: antitrombotici, aspirina, anticoagulanti, statine, database, trend

Riferimenti bibliografici:

García Rodríguez LA, Cea Soriano L, de Abajo FJ, Valent F, Hallas J, Gil M, et al. Trends in the use of oral anticoagulants, antiplatelets and statins in four European countries: a population-based study. Eur J Clin Pharmacol 2022;78:497-504. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03250-6>.

Modelli di trattamento nel mondo reale europeo e statunitense in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo alla mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico: una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche

A cura del Dott. Marco Bonaso e del Dott. Marco Tuccori

Le mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) rappresentano fino al 14% dei casi di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in Europa e fino al 24% negli Stati Uniti. Le mutazioni dell'EGFR più comunemente riportate includono delezioni nell'esone 19 e una mutazione puntiforme nell'esone 21 (L858R). Gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) di prima generazione (1G; erlotinib e gefitinib) e di seconda generazione (2G; afatinib) hanno rappresentato la terapia di prima linea (1L) preferita per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato/metastatico positivo alla mutazione dell'EGFR (EGFRm). Questi trattamenti hanno dimostrato di migliorare gli esiti, la tollerabilità e la qualità della vita rispetto alla chemioterapia a base di platino nell'impostazione 1L. È noto però che la maggior parte dei pazienti con NSCLC avanzato o metastatico positivo alla mutazione dell'EGFR (EGFRm) sviluppi con il tempo resistenza agli EGFR-TKI, con conseguente progressione della malattia che solitamente si verifica dopo una mediana di 8-16 mesi. In particolare, è stato osservato che il 50% di questi pazienti manifesta mutazioni di resistenza all'EGFR T790M. Osimertinib, un EGFR-TKI irreversibile di terza

generazione, somministrabile per via orale, approvato nel novembre 2015 dalla FDA statunitense e dall'Agencia europea dei medicinali per l'uso come trattamento di seconda linea (2L) per i pazienti che avevano precedentemente ricevuto EGFR-TKI 1G/2G, ha dimostrato una capacità potente e selettiva di inibire sia le mutazioni sensibilizzanti all'EGFR-TKI che le mutazioni di resistenza all'EGFR T790M, con una buona efficacia nelle metastasi del sistema nervoso centrale (SNC) del NSCLC. Nel 2018, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza di fase III FLAURA, osimertinib è stato approvato anche come trattamento di prima linea (1L) per i pazienti con NSCLC metastatico i cui tumori presentano mutazioni sensibilizzanti EGFR-TKI (delezione dell'esone 19 o L858R). Al momento di questo studio, erano disponibili quindi diverse opzioni terapeutiche raccomandate per i pazienti che progredivano con un EGFR-TKI 1G/2G (p. es., chemioterapia con doppietto di platino, osimertinib) tuttavia, mancano dati relativi ai modelli di trattamento real-world dopo la progressione della malattia.

Lo scopo dello studio è stato descrivere i modelli di trattamento 1L e 2L del mondo reale e i risultati dei test T790M in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo alla mutazione dell'EGFR (EGFRm) in Europa e negli Stati Uniti dopo il trattamento con EGFR-TKI di prima o seconda generazione.

Lo studio si è basato su una revisione retrospettiva, non interventistica, delle cartelle cliniche di pazienti con NSCLC EGFRm localmente avanzato/metastatico dalla pratica clinica di routine in Francia, Germania, Regno Unito e Stati Uniti (inizio dell'EGFR-TKI: dal 1 gennaio 2015 al 31 dicembre 2017; follow-up: ultima cartella clinica disponibile). Gli endpoint erano caratteristiche demografiche/cliniche dei pazienti, incidenza di metastasi del sistema nervoso centrale (SNC)/malattia leptomeningea, trattamento di seconda linea (2L), test di mutazione T790M e prevalenza del trattamento con osimertinib.

Complessivamente, nello studio sono state esaminate 469 cartelle cliniche dei pazienti. L'età mediana era di 62 anni (range 34-91), il 65% dei pazienti aveva un'età \leq 65 anni e il 57% era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti (n=357 [76%]) è risultata positiva per la delezione dell'esone 19, mentre il 25% è risultato positivo per la mutazione L858R e il 2% per altre mutazioni. La maggior parte dei pazienti (n = 436/469 [93%]) ha ricevuto in 1L 1G/2G di trattamento con EGFR-TKI in monoterapia: afatinib 39%, erlotinib 35%, gefitinib 20%. I restanti pazienti (7%) hanno ricevuto 1L 1G/2G EGFR-TKI in combinazione con anticorpi monoclonali o chemioterapia. 341 pazienti (73%) trattati con EGFR-TKI 1L 1G/2G hanno avuto progressione di malattia. Di questi, 252 pazienti (74%) sono stati testati per T790M, e il 50% (n=126) è risultato positivo. Il 75% (n=94) dei pazienti T790M-positivi è stato trattato con osimertinib (per lo più in 2L). Dei 341 pazienti con progressione, il 24% (n=83) non ha ricevuto il trattamento in 2L e l'88% (n=73) è deceduto. In questo studio, è emersa una tendenza all'aumento dell'incidenza delle metastasi del SNC all'inizio del trattamento con EGFR-TKI in 1L rispetto alla diagnosi. Infatti, alla diagnosi di malattia avanzata, il 9% dei pazienti (n=41) presentava metastasi del SNC, mentre all'inizio dell'EGFR-TKI, il 14% dei pazienti (n=68) presentava metastasi del SNC. Nel periodo di studio, l'11% dei pazienti (n=42) ha sviluppato metastasi al SNC non rilevate alla diagnosi di NSCLC. Le metastasi del SNC si verificano frequentemente nei pazienti con NSCLC e sono associate a una prognosi sfavorevole e ad un elevato onere economico.

La percentuale di soggetti sottoposta a test delle mutazioni di resistenza e successivamente al trattamento con terapie di 2L raccomandate non è ottimale, poiché il 26% dei pazienti con progressione della malattia non è stato testato per T790M e il 25% dei pazienti positivi per T790M non ha ricevuto osimertinib in seconda o successiva linea. In considerazione dei benefici ottenuti nei soggetti con mutazione trattati con osimertinib, la gestione delle terapie nel mondo reale potrebbe essere migliorata. Lo sviluppo e l'autorizzazione di terapie selettive dovrebbe accompagnarsi ad una maggiore diffusione dell'uso di test molecolari eseguiti, per garantire che i pazienti ricevano un trattamento appropriato, efficace e tempestivo in base alle caratteristiche genetiche del tumore.

Conflitto di interesse: Riyaz Shah ha ricevuto compensi per onorari e ha prestato servizio in consigli/comitati consultivi per AstraZeneca e Roche. Nicolas Girard ha fatto parte di consigli/comitati

consultivi per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer e Roche e ha ricevuto onorari di consulenza e altri compensi da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer e Roche. Saurabh P. Nagar e Keith L. Davis sono dipendenti di RTI Health Solutions, che ha ricevuto finanziamenti per la ricerca a contratto da AstraZeneca per la conduzione di questo studio. Frank Griesinger ha fatto parte di consigli/comitati consultivi per AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer e Roche e ha ricevuto compensi per onorari e finanziamenti per la ricerca da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer e Roche. Julia Roeper non ha conflitti di interesse direttamente rilevanti per il contenuto di questo articolo. Parisa Karimi, Ning Yu e Alike Taylor sono dipendenti di AstraZeneca e possiedono azioni o azioni di AstraZeneca. William Sawyer è un dipendente a contratto di AstraZeneca. Josephine Feliciano ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da AstraZeneca, Bristol Myers Squibb e Pfizer e ha ricevuto onorari di consulenza da AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly and Company, Genentech e Takeda.

Riferimento bibliografico: Shah, R., Girard, N., Nagar, S. P., Griesinger, F., Roeper, J., Davis, K. L., Karimi, P., Sawyer, W., Yu, N., Taylor, A., & Feliciano, J. (2021). European and US Real-World Treatment Patterns in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Medical Record Review. *Drugs - Real World Outcomes*, 8(4), 537. <https://doi.org/10.1007/S40801-021-00261-8>

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Prevenzione della polmonite associata a ventilazione meccanica con l'impiego di tubi endotracheali ricoperti da una lega di metallo nobile: uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco

A cura della Prof.ssa Maria Cecilia Giron

La polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) è la seconda infezione acquisita in ospedale più comune tra i pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (ICU) e di solito si verifica entro 10 giorni dall'intubazione endotracheale. La prevenzione della VAP nelle ICU si basa attualmente su diverse misure, che variano a seconda della regione geografica ed includono l'igiene orale con soluzioni antisettiche, la rimozione continua delle secrezioni subglottiche ricche di batteri, o particolari design e cure della cuffia del tubo endotracheale (ETT). Tuttavia, nessuna singola strategia sembra eliminare il rischio di VAP. Inoltre, è stato recentemente evidenziato un possibile impatto negativo sui tassi di mortalità determinato dall'uso di clorexidina come antisettico orale, a suggerire che dovrebbero essere esplorate altre strategie antimicrobiche. Una possibile alternativa per ridurre il rischio di VAP è rivestire gli ETT con composti antisettici e antimicrobici come antibiotici, clorexidina o metalli nobili. Risultati favorevoli sulla riduzione della VAP sono stati dimostrati ad esempio in tre studi clinici randomizzati e controllati con il rivestimento di ETT a base di argento. Utilizzando un'altra tecnica di rivestimento, è stato sviluppato un nuovo ETT rivestito con uno strato submicrometrico di lega di metalli nobili (NMA) a base di oro, argento e palladio, saldamente attaccata alla superficie senza significativo rilascio locale o sistemico (Bactiguard Infection Protection, BIP). L'effetto galvanico di leghe di metalli nobili crea una microcorrente che riduce la formazione di biofilm batterico, e quindi la colonizzazione degli ETT, e la possibile insorgenza di infezione respiratoria. I cateteri urinari rivestiti di metallo sono sul mercato dal 1995 e la loro efficacia è stata dimostrata da molti studi clinici che hanno evidenziato una riduzione delle infezioni del tratto urinario e dell'uso di antibiotici. Sebbene vi siano prove cliniche sostanziali che dimostrano che il rivestimento NMA può ridurre il tasso di infezione associato ad altri dispositivi medici come i cateteri urinari, sono necessari ulteriori studi sull'efficacia degli ETT rivestiti con NMA sulla VAP.

Scopo del presente studio clinico randomizzato multicentrico è stato quello di valutare l'incidenza di VAP con l'impiego di ETT rivestiti con NMA rispetto a quelli non rivestiti in pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Nel periodo dal 2 novembre 2018 al 14 gennaio 2019 e dal 16 giugno 2019 al 3 marzo 2020, hanno partecipato allo studio tutti i pazienti con necessità di ventilazione meccanica >24 ore, ricoverati in 6 unità di ICU dell'University Hospital of Liège (CHU) e in 3 unità di ICU del Centre Hospitalier Chrétien (CHC) of Liège in Belgio. Come criteri di inclusione sono stati scelti: soggetti di età ≥ 18 anni; intubazione con ETT rivestito o non rivestito con NMA; durata prevista di ventilazione >24 ore. Sono stati esclusi i pazienti che partecipavano a un altro studio o che avevano già partecipato a questo studio durante lo stesso ricovero mentre sono stati inclusi i pazienti già ventilati per un breve periodo con un ETT convenzionale. Tuttavia, in caso di estubazione o reintubazione accidentale durante la ventilazione, sono stati presi in considerazione i dati solo della prima parte della ventilazione. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo rivestito con NMA (sperimentale) trattati con tubi rivestiti di metallo nobile [BIP Endotracheal Tube Evacuation (BIP ETTE-vac), Bactiguard, Tullinge, Svezia] e gruppo controllo senza tubi rivestiti di metallo (tubo endotracheale con Evacuation Lumen, Well Lead Medical Co., Ltd., Guangzhou, Cina). I tubi rivestiti e non rivestiti erano totalmente identici e indistinguibili, così da permettere l'uso clinico in cieco fino alla fine dello studio.

Il piano per la prevenzione di VAP è stato implementato in ciascuna ICU e prevede una posizione semi-sdraiata di almeno 30° , igiene orale, spazzolatura dei denti con clorexidina 0,2% (Corsodyl, Nottingham, Regno Unito), controllo continuo della pressione del bracciale ETT tra 20 e 30 cm H₂O, valutazione giornaliera di sedazione ed aspirazione subglottica continua. Dal 2010 al 2017 il tasso VAP è oscillato intorno a 12-18 VAP/1000 giorni di ventilazione (VD) nei reparti della CHU. La diagnosi finale di VAP è stata eseguita in cieco da un intensivista esperto in malattie infettive e non coinvolto nel lavoro clinico quotidiano. I sospetti clinici di VAP, che inducevano prescrizione di antibiotici, sono stati valutati secondo i criteri usuali del punteggio di infezione clinica polmonare, insieme a quelli delle condizioni associate al ventilatore, così da definire la VAP come: nuovo infiltrato alla radiografia del torace associato a febbre ($>38,3^\circ\text{C}$) o ipotermia ($<36^\circ\text{C}$), leucocitosi (>11.109 globuli bianchi (WBC)/L) o leucopenia (<4.109 WBC/L), secrezioni tracheali purulente confermate dall'esame microscopico o peggioramento dell'ossigenazione definito dall'aumento di FiO₂ di almeno 0,2 o di PEEP di almeno 3 cm H₂O per 2 giorni consecutivi. Inoltre, la VAP è stata confermata da coltura batterica da un campione endotracheale o da liquido di lavaggio bronco-alveolare. Sono state considerate VAP solo le polmoniti verificatesi dopo 48 h di ventilazione con uno degli ETT in studio. Come endpoint primario, è stato scelto il verificarsi di VAP durante la ventilazione nel gruppo sperimentale e nel gruppo controllo insieme al time-to-VAP. Come endpoint secondari, sono stati considerati i giorni di terapia antibiotica in ICU e la colonizzazione tracheale da parte di batteri patogeni.

Lo studio è iniziato a novembre 2018 ed è stato interrotto il 14 gennaio 2019 a causa di grave evento avverso dovuta a rottura della trachea dopo intubazione di un paziente affetto da insufficienza respiratoria acuta, cancro al polmone e polmonite batterica acuta. Il comitato etico ha chiesto di interrompere lo studio e un'indagine sul caso. Dopo aver riconosciuto che la rottura della trachea non è stata causata da un difetto del dispositivo di studio ETT né dalle sue qualità o prestazioni, il comitato etico ha consentito il riavvio dello studio a maggio 2019. Durante il periodo di studio, 323 pazienti sono stati randomizzati, 168 nel gruppo trattato con NMA (52%) e 155 nel gruppo di controllo (48%). Non sono state osservate differenze rispetto a età, sesso, comorbidità, tipologia di pazienti, causa di ricovero, punteggio SAPS II e punteggio SOFA al ricovero. Centodiciannove pazienti (70,8%) nel gruppo NMA e 121 pazienti (78,1%) nel gruppo controllo (78,1%) hanno ricevuto antibiotici il giorno dell'inserimento dell'EET ($p=0,14$). Sono risultate più frequenti le infezioni respiratorie (47,0% vs 38,7%) e meno frequenti le infezioni intra-addominali (3% vs 11%) nel gruppo NMA ($p=0,048$). Le categorie di antibiotici somministrati e le caratteristiche dei pazienti in termini di supporto ventilatorio erano paragonabili nei due gruppi. Durante la ventilazione meccanica, la VAP è stata clinicamente sospettata in 22 (13,1%) e 32 (20,6%) pazienti ($p=0,07$) e confermata in 11 (6,5%) e 18 (11,6%) pazienti ($p=0,11$), rispettivamente nel gruppo NMA e nel gruppo controllo. La densità di incidenza di VAP è risultata pari al 10,5 e 22,4 VAP/1.000 VD, rispettivamente nel gruppo NMA e nel gruppo controllo ($p=0,07$). La VAP si è verificata in 12/83 pazienti (14,5%) che non hanno ricevuto antibiotici al momento del ricovero e solo in 17/240 soggetti (7,1%) che hanno ricevuto antibiotici ($p=0,07$). Una minor somministrazione di antibiotici al momento del ricovero ($\text{HR}=0,47$, $\text{IC95\%}:0,27-0,81$, $p=0,007$) ed un ritardo

maggiore nell'occorrenza di VAP (HR=0,47, IC95%:0,27-0,81, p=0,007 HR=0,41, IC95%:0,19-0,88, p=0,02) sono stati osservati nel gruppo NMA rispetto al gruppo controllo con l'analisi di regressione dei rischi proporzionali di Cox. Il numero di giorni di antibiotici somministrati è stato pari al 58,8% dei totali 1.928 giorni di ICU nel gruppo NMA, e al 65,4% dei totali 1774 giorni di ICU nel gruppo controllo (p=0,06). Per quanto riguarda eventuale colonizzazione tracheale, è stata accertata infezione batterica in 38/126 pazienti nel gruppo NMA (30,2%) e in 37/109 pazienti nel gruppo controllo (33,9%) (p=0,57).

In conclusione, questo studio randomizzato in doppio cieco fornisce la prima dimostrazione a sostegno del beneficio del rivestimento NMA negli ETT nel ridurre l'incidenza di VAP in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in ICU. Dato il problema esistente della resistenza batterica a livello mondiale, è di primaria importanza l'analisi degli effetti di un approccio fisico per ridurre la colonizzazione batterica di dispositivi medici, come gli ETT, e pertanto sarebbe utile svolgere ulteriori studi di conferma su una popolazione più ampia.

Parole chiave: polmonite; ventilazione meccanica; tubo endotracheale

Conflitto d'interesse: Nessuno.

Riferimento bibliografico: Damas P, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by noble metal coating of endotracheal tubes: a multi-center, randomized, double-blind study. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):1. doi: 10.1186/s13613-021-00961-y.

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Prof.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Marco Bonaso (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Prof.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) 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@segr.it con oggetto: CANCELLA.