

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Stroke emorragico nello studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/134923> since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



Newsletter numero 17 del 01.07.2008

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

- **Eventi avversi associati ad eparina contaminata e attivazione del sistema di contatto**
- **ACCORD ed ADVANCE: due trial a confronto**
- **Desametasone per via parenterale nell'emicrania acuta grave: metanalisi di RCT sulla profilassi delle recidive**
- ***Stroke emorragico nello studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)***
- **Una revisione sistematica di studi che intendono determinare quali outcome sono da misurare nei clinical trial nei bambini**
- **Dichiarazione di Portorož: eHealth in un'Europa “senza frontiere”**
- **Valutazione del rischio di difetti congeniti dell'apparato cardiovascolare associati all'utilizzo di paroxetina in gravidanza**
- **Predittività del rischio di diabete e di coronaropatia in pazienti schizofrenici: aripiprazolo versus terapia standard**
- **Età dell'inizio della terapia con metilfenidato in bambini con ADHD e successivo abuso di sostanze: follow-up prospettico in età adulta**

Dispositivi medici in evidenza

- **L'ossigeno per via transdermica non migliora l'ossigenazione della ferita sternale in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca**
- **Gli impianti di tessuto ingegnerizzato endoteliale ed epiteliale regolano in modo differente e sinergico la riparazione delle vie aeree**
- **Cateterizzazione venosa femorale vs giugulare e rischio di eventi nosocomiali in adulti che richiedono terapia acuta sostitutiva renale – CATHEDIA study**
- **Reazioni avverse cutanee da filler per i tessuti molli: una revisione delle caratteristiche istologiche**

Eventi avversi associati ad eparina contaminata e attivazione del sistema di contatto

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

Le numerose segnalazioni di reazioni avverse da eparina in USA e in Germania hanno sollevato il problema, già affrontato su *SIF-Farmaci in evidenza* (vedi n. 14 del 15.05.2008 pagg. 5-7), della contaminazione dell'eparina con condroitin solfato ipersolfatato (OSCS). L'entità del problema è stata tale da indurre la *Baxter Healthcare* a ritirare dal mercato, tra il Gennaio ed il Febbraio 2008, tutti i lotti di eparina sodica nelle differenti confezioni farmaceutiche. Si è allora reso necessario verificare, in tempi rapidi, se l'OSCS sia o meno l'agente causale delle reazioni anafilattoidi che si sono manifestate con sintomi quali ipotensione, gonfiore facciale, tachicardia, orticaria e nausea. Stabilire una definita correlazione tra contaminante e reazioni avverse implica lo sviluppo di tecniche analitiche sufficientemente sensibili e specifiche per identificare e quantificare accuratamente le impurezze e/o i contaminanti, e lo sviluppo di test biologici indicativi della relazione funzionale tra OSCS ed eventi avversi di tipo allergico.

È stato condotto uno screening in cieco di 29 lotti di eparina forniti dalla FDA, di cui 13 associati ad eventi clinici avversi. Come controllo è stato utilizzato un lotto di laboratorio. Per tutti i saggi analitici e biologici, i campioni sono stati dosati sulla base del peso; l'attività specifica dell'eparina è stata approssimata a 180 UI/mg. La risposta biologica è stata misurata come risposta "tutto o nulla". L'identità di OSCS, purificato dai lotti di eparina notoriamente contaminati, è stata confermata con tecniche ortogonali multiple, quali NMR, digestione enzimatica seguita da HPLC, LC-MS. Lo standard sintetico di OSCS è stato prodotto per solfatazione del condroitin solfato A ed è stato utilizzato per stabilire i limiti di rilevamento (fissati allo 0,3%, sulla base del peso, sia per l'OSCS che per il dermatan solfato) e l'accuratezza della quantificazione.

L'attivazione del sistema di contatto, valutata come attività amidolitica della callicreina e la cascata del complemento, misurata come attività di C3a e C5a, sono stati studiati *in vitro* con tecniche di spettrofotometria ed ELISA, rispettivamente. Inoltre, sono stati condotti esperimenti *in vivo* su maiali domestici di razza *Yorkshire* di entrambi i sessi. La scelta della specie si è basata su uno screening dell'attività amidolitica di campioni di plasma provenienti da diverse specie (conigli, cavalli, topi, suini) dopo somministrazione di eparina contaminata. Solo il plasma dei maiali ha manifestato un'attività amidolitica della callicreina di notevole entità in risposta al caolino e all'OSCS, ma non all'eparina di controllo; gli altri animali testati hanno mostrato un certo grado di attività solo in risposta al caolino e non all'OSCS.

Agli animali, previa anestesia, è stata somministrata eparina contaminata (n=6), eparina di controllo (n=4), standard sintetico (n=3) o condroitin solfato A (n=3) in un unico bolo e.v. di 5 mg/kg. Alla fine del periodo di osservazione di 60 minuti, gli animali sono stati sacrificati. I campioni di sangue per la valutazione dell'attività amidolitica della callicreina sono stati raccolti al basale a 5, 10, 20, 40 e 60 minuti.

Test *in vitro*: l'OSCS, presente come contaminante a livelli misurabili in 13 lotti di eparina non-frazionata e lo standard sintetico attivano in modo diretto il sistema chinina-callicreina nel plasma umano, con una curva dose-risposta a campana ed una "robusta" attivazione tra 0,25 e 2,5 μ g/mL. Questo risultato, tipico di una risposta mediata dal glucosaminoglicano, è comparabile a quello ottenuto con un campione di eparina contaminata al 19,3% p/p da OSCS, in cui l'attivazione è stata "robusta", tra 2,5 e 25 μ g/mL.

La differenza di concentrazione tra i due set sperimentali rispecchia il fatto che l'OSCS rappresenta il 20% del campione contaminato. Inoltre, questi risultati sono compatibili con una concentrazione clinicamente efficace di eparina di circa 1-5 μ g/mL.

L'OSCS induce la produzione di C3a e C5a. In particolare, l'eparina contaminata al 19,3% p/p da OSCS, ha indotto l'attivazione di C5a con una curva dose-risposta a campana, ed un massimo a 5-50 μ g/mL, risultato sovrapponibile a quello ottenuto con l'OSCS purificato e lo standard sintetico.

Entrambi questi effetti sono risultati dipendenti dal Fattore XII, come dimostrato da esperimenti condotti con plasma privo di questo fattore.

Il dermatan solfato e il condroitin solfato A, due impurezze normalmente presenti in preparazioni di eparina, non hanno mostrato tali effetti.

Test *in vivo*: l'infusione endovenosa di OSCS ha riprodotto nei maiali tutte le caratteristiche cardiovascolari della reazione all'eparina contaminata. In particolare, il calo della pressione sanguigna entro 30 minuti dall'infusione è stato del 30% in 2 degli animali trattati con eparina contaminata; i trattati con lo standard sintetico hanno manifestato una marcata riduzione della pressione (45-59%) ed un concomitante aumento della frequenza cardiaca entro pochi minuti dall'infusione; nessuno dei trattati con l'eparina di controllo o condroitin solfato A ha mostrato variazioni significative dei due parametri entro 30 minuti dall'infusione. Le variazioni dei parametri fisiologici erano accompagnate da una rapida induzione dell'attività amidolitica della callicreina che si è verificata in tutti gli animali trattati con eparina contaminata, anche in assenza di variazioni sostanziali della pressione sanguigna. Da questi risultati si evince che il maiale può rappresentare una specie appropriata nella quale valutare le potenziali conseguenze della contaminazione da OSCS in modelli cardiovascolari e dialitici, così come in dispositivi medici *heparin-coated*.

In conclusione, gli autori affermano che l'esposizione di pazienti dializzati ad eparina contaminata da OSCS può aumentare ulteriormente il rischio di ipotensione e di eventi avversi dovuti all'uso di membrana dialitica, che può attivare il sistema di contatto e all'uso di ACE inibitori, che inibiscono la degradazione della bradichinina.

I risultati ottenuti suggeriscono che un semplice test biologico *in vitro*, quale la valutazione dell'attività amidolitica della callicreina, può affiancare i test analitici già presenti per garantire il ciclo produttivo dell'eparina, permettendo l'identificazione di contaminanti quali l'OSCS, ma anche altri polisaccaridi polisolfatati in grado di attivare il sistema di contatto.

Riferimento bibliografico

Kishimoto TK et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 2008; 358: 2457-67.

L'editoriale di accompagnamento, a cura di LB Schwartz, sottolinea come il problema delle reazioni di ipersensibilità all'eparina non-frazionata sia da affrontare in maniera multidisciplinare. Secondo l'autore, la comunicazione tra FDA, medici e rappresentanti dell'industria, che consenta il controllo dei medicinali approvati, è cruciale per permettere il riconoscimento di questo tipo di reazioni limitandone le conseguenze per l'uomo. A tal scopo, è anche importante la cooperazione tra le aziende coinvolte nella produzione e nella distribuzione. Quanto è accaduto con il caso dell'eparina ha, in poco tempo, portato ad identificare il contaminante, il meccanismo che sottende la reazione ipotensiva ed un test semplice per lo screening dei lotti di eparina.

Anche J Avorn, autore del *Perspective* presente sullo stesso numero del *NEJM*, afferma che il caso eparina non deve essere letto come un fallimento dell'FDA, a causa del limitato *budget* che ha a disposizione per l'ispezione delle industrie farmaceutiche straniere. Inoltre, evidenzia come il problema di un mancato controllo di qualità nasca da un sistema in cui “meno caro è meglio” e in cui le industrie farmaceutiche sono disseminate a livello mondiale, con una decentralizzazione della produzione.

Riferimento bibliografico

Schwartz LB, Heparin comes clean. *N Engl J Med* 2008; 358: 2505-09.

Avorn J, Coagulation and adulteration-building on science and policy lessons from 1905. *N Engl J Med* 2008; 358: 2429-31.

Il 5 giugno 2008, l'EMA ha emanato un comunicato stampa in cui raccomanda le misure per gestire la contaminazione dei medicinali contenenti eparina. Il comunicato afferma che i medici

possono continuare ad utilizzare enoxaparina (per la quale è possibile che vi siano basse concentrazioni di OSCS) per trattare temporaneamente i pazienti fino a che la situazione non si sia risolta. Tuttavia, devono essere adottate una serie di misure per minimizzare il rischio di effetti collaterali, quali:

- evitare la somministrazione di enoxaparina per via endovenosa o arteriosa;
- monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni di reazione allergica. I pazienti devono ricevere una terapia antiallergica se tali reazioni si verificano;
- come misura precauzionale, evitare la somministrazione in donne in gravidanza se sono disponibili prodotti alternativi o enoxaparina non contaminata.

Si raccomanda che ogni ispezione sul ciclo di produzione preveda un approccio coordinato tra Europa e partner internazionali e che siano investigate con la Commissione Europea le modifiche degli aspetti legali e regolatori per il rafforzamento del controllo della catena di produzione. Infine, nelle monografie dell'eparina della Farmacopea Europea dovranno essere inclusi dei test specifici per l'OSCS e altri possibili contaminanti. L'intero comunicato è disponibile al seguente link:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27196708en.pdf>.

ACCORD ed ADVANCE: due trial a confronto

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'importanza di prendere in considerazione i trial clinici come strumenti per definire strategie terapeutiche sta assumendo particolare rilievo anche e soprattutto alla luce di 2 recenti studi: l'ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) e l'ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation). L'ipotesi di partenza, in entrambi gli studi, era che l'impiego di più farmaci potesse permettere un maggiore controllo della glicemia in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Tuttavia, questi studi, che hanno impiegato differenti strategie farmacologiche, hanno evidenziato come il raggiungimento del controllo glicemico non riduca il rischio di complicanze macrovascolari.

L'ACCORD è un ampio studio clinico condotto su adulti affetti da diabete di tipo 2 a rischio elevato di patologie cardiovascolari. Sono stati reclutati 10.251 pazienti (età media 62,2 anni; 38% donne; 35% con precedenti eventi cardiovascolari o fattori di rischio come dislipidemia, ipertensione, fumo, obesità e con almeno 10 anni di patologia diabetica) con valori medi di emoglobina glicata di 8,1%. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento ipoglicemizzante intensivo (con l'obiettivo di ottenere un'emoglobina glicata <6%) o un trattamento standard (emoglobina glicata pari a 7-7,9%). L'outcome primario era di tipo composito: infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o decesso per cause cardiovascolari.

Lo studio ha iniziato ad arruolare pazienti nel 2001 coinvolgendo 77 centri in Canada e Stati Uniti. Per ridurre la glicemia sono stati utilizzate, in entrambi i bracci, tutte le principali classi di farmaci approvati dalla FDA per trattare il diabete, anche in associazione e con schemi posologici molto variegati. I farmaci impiegati nello studio sono stati: metformina, glitazoni, insuline, sulfaniluree (gliclazide, glimepiride, glipizide, gliburide), acarbosio ed exenatide.

Inoltre, 4733 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento antipertensivo intensivo (per ottenere una pressione sistolica <120 mmHg) o standard (pressione sistolica <140 mmHg) e 5518 pazienti sono stati randomizzati a ricevere fenofibrato o placebo, mantenendo un buon controllo del colesterolo LDL con simvastatina.

Queste ultime 2 parti del trial sono ancora in corso ed i risultati non sono ancora noti, mentre la parte relativa al controllo glicemico è stata interrotta 17 mesi prima del previsto a causa della mortalità più elevata rilevata in uno dei gruppi trattati.

Ad un anno, infatti, sono stati raggiunti livelli stabili di emoglobina glicata di 6,4% nel braccio sottoposto a trattamento intensivo e di 7,5% nel braccio con trattamento standard. Nel periodo di follow-up, l'outcome si è verificato in 352 pazienti del braccio con trattamento intensivo vs 371 del braccio a terapia standard (hazard ratio, HR 0.90; 95% CI 0,78-1,04; p=0,16). Inoltre, 257 pazienti sottoposti a trattamento intensivo sono deceduti vs 203 del braccio a terapia standard (HR 1,22; 1,01-1,46; p=0,04). Circa la metà dei decessi ha avuto una causa cardiovascolare (attacco cardiaco, morte cardiaca improvvisa, scompenso, stroke ecc).

Lo studio ADVANCE ha randomizzato 11.140 pazienti con diabete di tipo 2 a ricevere un trattamento ipoglicemizzante standard o intensivo (caratterizzato dalla somministrazione di gliclazide a rilascio modificato in associazione ad altri farmaci necessari al raggiungimento di valori di emoglobina glicata $\leq 6,5\%$).

I pazienti selezionati dovevano aver avuto diagnosi di diabete dopo i 30 anni, un'età di almeno 55 anni al momento del reclutamento, precedenti di eventi micro- o macrovascolari maggiori o almeno un fattore di rischio per malattia vascolare. Non era previsto un criterio di inclusione/esclusione per il valore di emoglobina glicata, mentre sono stati esclusi i pazienti con controindicazioni al trattamento in studio o indicazioni per una terapia insulinica a lungo termine.

L'end point primario era di tipo composito, costituito da eventi macrovascolari maggiori (decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale) ed eventi microvascolari maggiori (insorgenza o peggioramento di nefropatia o retinopatia), valutati insieme e separatamente.

Dopo una media di 5 anni di follow-up, l'emoglobina glicata presentava valori inferiori nel braccio sottoposto a trattamento intensivo (6,5%) rispetto al braccio a terapia standard (7,3%).

Il trattamento intensivo ha ridotto l'incidenza di eventi micro- e macrovascolari combinati (18,1% vs 20,0% del braccio standard; HR 0,90; 0,82-0,98; p=0,01) e degli eventi microvascolari maggiori (9,4% vs 10,9%; HR 0,86; 0,77-0,97; p=0,01), soprattutto l'incidenza di nefropatia (4,1% vs 5,2%; HR 0,79; 0,66-0,93; p=0,006), senza significativi effetti sulla retinopatia (p=0,50).

Un effetto significativo non è stato riscontrato neanche per quanto riguarda gli eventi macrovascolari maggiori (HR 0,94; 0,84-1,06; p=0,32), decesso per cause cardiovascolari (HR 0,88; 0,74-1,04; p=0,12) o per tutte le cause (HR 0,93; 0,83-1,06; p=0,28). Grave ipoglicemia è stata riscontrata più spesso nel braccio sottoposto a trattamento intensivo rispetto a quello standard (2,7% vs 1,5%; HR 1,86; 1,42-2,40; p<0,001).

L'ACCORD ha dunque rilevato come una strategia intensiva si associ ad un più alto rischio di decesso, tanto da portare ad una precoce interruzione di questa parte dello studio. I risultati dell'ADVANCE indicano, invece, come la strategia terapeutica applicata possa ridurre il rischio di peggioramento della funzionalità renale a costo, però, di un eccessivo rischio di episodi di ipoglicemia.

Sebbene l'ACCORD e l'ADVANCE mettano entrambi a confronto un trattamento ipoglicemizzante intensivo ed uno standard in soggetti diabetici, i 2 trial differiscono in maniera sostanziale. La maggior parte dei pazienti in entrambi gli studi ha ricevuto farmaci di diverse classi, in associazione o meno all'insulina. Tuttavia, nell'ACCORD non erano previste restrizioni sui trattamenti ipoglicemizzanti per raggiungere il target glicemico, mentre nell'ADVANCE tutti i pazienti del braccio a controllo intensivo hanno ricevuto, all'inizio dello studio, gliclazide a rilascio modificato. Nell'ADVANCE, i glitazoni sono stati somministrati in meno del 20% dei partecipanti, mentre nell'ACCORD il rosiglitazone è stato usato nel 90% del braccio sottoposto a terapia intensiva e nel 58% del braccio sottoposto a trattamento standard. Nell'ACCORD, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento ipotensivo standard o intensivo o a ricevere fenofibrato o placebo; nell'ADVANCE, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere perindopril e indapamide o

placebo (*Patel A et al. Lancet 2007; 370: 829-40*). Nessuno dei 2 studi ha enfatizzato le modifiche dello stile di vita o della dieta.

Nell'ADVANCE, solo metà dei partecipanti era in trattamento con aspirina e solo metà stava ricevendo statine alla fine del follow-up in entrambi i bracci, mentre nell'ACCORD le percentuali erano più alte (circa 75% e 88%, rispettivamente).

I punti di forza di entrambi gli studi sono l'ampio numero di partecipanti ed un lungo periodo di follow-up (in media da 3,5 a 5 anni). Inoltre, le caratteristiche al basale dei partecipanti dei 2 trial erano quelle tipiche di adulti con diabete di tipo 2: età media 62-66 anni, durata della malattia 8-10 anni, livello medio di emoglobina glicata 7,2-8,1%. Circa 1/3 dei pazienti in entrambi i trial aveva precedenti di patologia macrovascolare, quindi è stato possibile stabilire l'effetto di un controllo glicemico intensivo in pazienti con o senza preesistenti complicanze macrovascolari.

In media, i pazienti del braccio a trattamento intensivo dell'ADVANCE hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico (emoglobina glicata del 6,5%), mentre pochi pazienti hanno raggiunto quello dell'ACCORD (emoglobina glicata <6%). Nell'ACCORD, i pazienti a terapia intensiva hanno avuto una riduzione molto rapida dei livelli di emoglobina glicata (riduzione assoluta di 1,4% in 4 mesi) mentre nell'ADVANCE la riduzione assoluta è stata dello 0,5% a 6 mesi e dello 0,6% a 12 mesi.

Il messaggio più convincente inviato da entrambi gli studi è che un controllo glicemico prossimo al normale per una media di 3,5-5 anni non riduce gli eventi cardiovascolari. Tuttavia, l'ADVANCE ha confermato la prevista riduzione di microalbuminuria di nuova insorgenza e nefropatia (*Stratton IM et al. BMJ 2000; 321: 405-12*). In questo studio, il trattamento intensivo ha prodotto una riduzione relativa del 10% dell'outcome primario composito di eventi macro- e microvascolari, soprattutto per la riduzione della nefropatia (complicanza microvascolare). Tuttavia, rispetto all'effetto del controllo glicemico sulle complicanze macrovascolari, l'ADVANCE dà risposte negative. Specificamente, quando gli eventi macrovascolari sono considerati separatamente, non si assiste ad una riduzione significativa. Questo risultato non ridimensiona l'importanza del trial, perché i risultati negativi sono importanti per valutare l'associazione tra target glicemico e malattia cardiovascolare.

Preoccupante il risultato dell'ACCORD e cioè che un controllo glicemico prossimo al normale si associ ad un significativo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause cardiovascolari, cioè gli outcome che il trial si prefiggeva di prevenire.

La causa di questo aumento, inatteso, dei decessi è di grande interesse: 19 delle 41 morti per cause cardiovascolari sono state attribuite a "inattesa o presunta malattia cardiovascolare", che potrebbe essere correlata o precipitata dall'ipoglicemia. Se l'ipoglicemia può dunque aver avuto un ruolo importante nell'induzione dei decessi registrati nell'ACCORD, i prossimi studi sulla riduzione del rischio cardiovascolare dovrebbero utilizzare approcci terapeutici associati ad un rischio più basso di ipoglicemia.

Una valutazione più accurata ha rivelato che per l'outcome primario composito non c'era una differenza statistica tra i 2 bracci. Paradossalmente, ci sono stati meno episodi di outcome primario composito nel gruppo a terapia intensiva e le percentuali hanno cominciato a divergere dopo 3 anni, a favore del gruppo a terapia intensiva.

Esistono, tuttavia, delle incongruenze. Ad esempio, la percentuale di decessi per tutte le cause e per cause cardiovascolari era significativamente più elevata nel braccio sottoposto a terapia intensiva rispetto alla terapia standard, ma la percentuale di infarti miocardici non fatali era più bassa nel braccio a trattamento intensivo, mentre le percentuali di stroke non fatale e di scompenso cardiaco congestizio fatale o non fatale non differivano significativamente.

I glitazoni sono stati ampiamente prescritti nell'ACCORD (92% vs 58%, con uso quasi esclusivo di rosiglitazone) a differenza dell'ADVANCE (17% vs 11%). Anche se una metanalisi ha concluso che l'uso di rosiglitazone si associa ad un significativo incremento del rischio di infarto miocardico

e ad un incremento quasi significativo di morte per cause cardiovascolari (*Nissen SE et al. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71*), i ricercatori dell'ACCORD sono arrivati alla conclusione che i 2 bracci dello studio avevano rischi e tassi di mortalità simili, indipendentemente dalla prescrizione di rosigitazione.

Il trattamento con insulina è stato associato ad un aumento ponderale, soprattutto in caso di contemporanea somministrazione di glitazoni o sulfaniluree. L'uso frequente di glitazoni ed insulina nell'ACCORD spiega probabilmente l'incremento di peso (in media 3,5 kg) rilevato nel braccio a terapia intensiva; un sottogruppo (28%) ha addirittura avuto un aumento di peso sostanziale (>10 kg), ma non è chiaro se questi pazienti abbiano avuto un tasso più alto di eventi cardiovascolari o decessi rispetto a quelli con minore aumento ponderale. Le oscillazioni di peso sono state invece trascurabili nell'ADVANCE.

Quali sono le implicazioni di questi 2 studi nelle linee guida terapeutiche per il diabete di tipo 2? Entrambi i trial hanno mostrato che il conseguimento di livelli di emoglobina glicata inferiori a quelli al momento raccomandati non hanno un effetto benefico sulla malattia cardiovascolare.

Le raccomandazioni attuali suggeriscono l'adozione di obiettivi “personalizzati” per tipologie di pazienti e indicano che un controllo glicemico meno intensivo potrebbe essere indicato nei pazienti con ipoglicemia grave o frequente.

Sulla base dei dati presentati, devono essere fatte opportune considerazioni riguardo ai pazienti con più fattori di rischio cardiovascolare. Un target di emoglobina glicata di circa il 7% potrebbe essere appropriato in questa popolazione ad alto rischio, soprattutto quando si considera una terapia farmacologica più aggressiva. Sfortunatamente, questi studi non hanno considerato le strategie terapeutiche per ridurre i livelli di emoglobina glicata in pazienti a basso rischio che non hanno patologie cardiovascolari o fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi. Nell'ACCORD i pazienti a trattamento intensivo senza precedenti di patologia cardiovascolare o con livelli basali di emoglobina glicata <8% hanno avuto meno eventi cardiovascolari fatali e non fatali rispetto ai pazienti a rischio più alto. Questi risultati suggeriscono che la terapia intensiva possa essere utile almeno in questo sottogruppo, mentre non si sa se l'utilità possa estendersi anche ai pazienti a rischio inferiore.

Sebbene il miglioramento della glicemia possa proteggere nei confronti di complicanze microvascolari, l'assenza di una riduzione degli eventi macrovascolari implica un effetto additivo del rischio non glicemico che spesso si associa al diabete, come ipertensione, iperlipidemia ed ipercoagulabilità, tutti elementi che dovrebbero essere considerati nell'interpretare i risultati dell'ACCORD e dell'ADVANCE.

C'è una chiara evidenza che aspirina, statine ed antipertensivi si associano ad una sostanziale riduzione del rischio cardiovascolare in questi pazienti. Le terapie associate sono evidence-based ed ampiamente consigliate, ma possono non essere facili da attuare, anche se prestate in strutture specializzate nell'assistenza ai diabetici.

L'ADVANCE e l'ACCORD non intaccano la validità delle linee guida attuali né sminuiscono l'importanza del controllo glicemico.

Il target più appropriato per l'emoglobina glicata dovrebbe rimanere pari al 7%, sebbene target più bassi potrebbero essere appropriati quando l'obiettivo è la prevenzione primaria di patologie macrovascolari. Quando si vogliono raggiungere valori inferiori al 7%, sarebbe opportuna una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'ACCORD, l'ADVANCE ed altri studi recenti ci ricordano che la pratica clinica è complessa, e che in ultima analisi, bisogna comprendere gli effetti di un approccio terapeutico sulla popolazione, non su end point surrogate.

I medici che assistono pazienti diabetici dovrebbero continuare ad incentivare l'interruzione dell'abitudine al fumo, la dieta, l'esercizio fisico, il controllo pressorio, lipidico e piastrinico.

Per adesso, più che cambiare l'attuale target glicemico, può essere più utile ai pazienti diabetici implementando i programmi che li aiutino a raggiungere gli obiettivi ad oggi raccomandati (*American Diabetes Association. Diabetes Care 2008; 31: S12-S54*).

Riferimenti bibliografici

Krumholz HM et al. Redefining Quality — Implications of Recent Clinical Trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2537-9.

Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-3.

Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2633-5.

Gerstein HC et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.

Patel A et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.

Desametasone per via parenterale nell'emicrania acuta grave: metanalisi di RCT sulla profilassi delle recidive

A cura del Dott. Alessandro Oteri

Nell'adulto, l'emicrania rappresenta un problema comune e invalidante. Varie indagini indicano che il 6% degli uomini ed il 15-17% delle donne soffre di tale patologia (*Stewart WF et al. Neurology 1994; 44: S17-23*).

In considerazione dei comuni meccanismi fisiopatologici responsabili dell'emicrania (ipereccitabilità neuronale, attivazione del sistema trigeminovascolare, possibili processi infiammatori), l'uso di antinfiammatori può consentire di ridurre l'infiammazione, alleviare la sintomatologia e prevenire la comparsa di recidive. A tale scopo, i corticosteroidi e i FANS sono i farmaci maggiormente utilizzati. L'impiego di corticosteroidi in regime di pronto soccorso può essere variabile, tuttavia, alcune evidenze (*Vinson DR. Ann Emerg Med 2002; 39: 215-22*) indicano un uso poco frequente di questi farmaci nel trattamento dell'emicrania acuta grave.

L'obiettivo di questa metanalisi di RCT è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità negli adulti dei corticosteroidi per via parenterale nel trattamento dell'emicrania acuta di grado severo e nella profilassi delle recidive. Sono stati inclusi tutti gli RCT in cui la terapia con corticosteroidi (da soli o in associazione alla terapia standard) è stata confrontata col placebo o con altri trattamenti standard.

Per la selezione degli RCT, due ricercatori hanno valutato indipendentemente i titoli e gli abstract degli studi potenzialmente rilevanti attraverso database elettronici (Cochrane, Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, LILACS, CINHALL).

L'outcome primario considerato era la ricomparsa di emicrania entro 24-72 ore dal trattamento. La validità interna degli RCT è stata valutata attraverso la scala Jadad che assegna ad ogni trial un punteggio variabile da 0 a 5 in funzione della qualità dello studio.

In totale, sono stati selezionati 666 abstract potenzialmente rilevanti. Di questi, 7 studi, con la medesima metodologia e nei quali è stato utilizzato il desametasone, sono stati inclusi nella revisione. In tutti gli RCT (n=738) è stata utilizzata la terapia standard ed è stata confrontata la somministrazione di una singola dose di desametasone (range 10-24 mg) per via parenterale rispetto a placebo, esaminando il sollievo dal dolore e la ricomparsa dell'emicrania entro 72 ore dalla terapia.

In tutti gli studi è stata evidenziata una riduzione della ricomparsa di emicrania entro 24-72 ore dal trattamento per i trattati con desametasone rispetto al gruppo placebo (rischio relativo, RR 0,74; 95% CI 0,60-0,90). L'NNT stimato per la profilassi di 1 recidiva è risultato pari a 9 (95% CI 6-25).

Quattro studi (n=455) hanno utilizzato una scala analogica visiva per valutare le differenze medie nei confronti del dolore cefalico, dal basale al momento delle dimissioni dal pronto soccorso. I risultati non hanno evidenziato alcun beneficio del desametasone rispetto al placebo in termini di riduzione del dolore (differenza media pesata 0,37; da -0,20 a 0,94).

La comparsa di specifici eventi avversi è stata riportata in 6 studi (n=626). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra desametasone e placebo per quanto concerne irrequietezza, sonnolenza, formicolio, torpore o gonfiore. I pazienti trattati con desametasone hanno evidenziato una maggiore tendenza a manifestare vertigini (RR 2,15; 0,98 – 4,74), ma non nausea (RR 0,70; 0,48 – 1,02) o altri eventi avversi (RR 0,50; 0,30 – 0,82).

Quarantasette pazienti inclusi in uno studio sono stati sottoposti a trattamento per via intramuscolare. Ciò ha consentito di effettuare un confronto per sottogruppi con la somministrazione per via endovenosa (n=592). Nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di riduzione della ricomparsa dell'emicrania tra la somministrazione intramuscolare (RR 0,59; 0,19 – 1,81) e quella endovenosa (RR 0,75; 0,61 – 0,91).

Un'analisi retrospettiva per sottogruppi ha valutato le differenze nei confronti dell'outcome primario in funzione della dose utilizzata e della durata della terapia. Negli studi in cui è stata somministrata una dose di desametasone <15 mg è stato riportato un effetto terapeutico minore (RR 0,80; 0,62 – 1,04) rispetto a quello osservato negli studi in cui è stata utilizzata una dose ≥15 mg (RR 0,67; 0,50 – 0,91) ma la differenza non è risultata significativa (p=0,39). Negli studi con un follow up ≤48 ore è stata osservata una minore efficacia (RR 0,86; 0,66 – 1,11) rispetto a quelli con un follow up >48 ore (RR 0,61; 0,45 – 0,84); in questo caso, la differenza tra i 2 gruppi è risultata significativa (p=0,037).

I dati riportati indicano che l'uso di desametasone in associazione ad una terapia standard riduce la ricomparsa dell'emicrania entro 72 ore. Tuttavia, la revisione non supporta l'uso di corticosteroidi per l'immediata risoluzione degli attacchi acuti di emicrania. Le evidenze ricavate da 4 studi suggeriscono che il desametasone non riduce in maniera significativa i punteggi del dolore prima delle dimissioni dal pronto soccorso. I potenziali benefici del farmaco sono invece principalmente correlati alla profilassi nei confronti delle recidive.

I trial inclusi nella metanalisi evidenziano, dunque, un apparente beneficio dei corticosteroidi nel trattamento dell'emicrania acuta grave. Tuttavia, alcuni problemi rimangono irrisolti. Anzitutto, a causa del numero relativamente piccolo di soggetti disponibili per un'analisi per sottogruppi non è stato possibile identificare le caratteristiche della maggior parte dei pazienti che potrebbero trarre beneficio dal trattamento con corticosteroidi, nonostante 2 studi abbiano suggerito una maggiore efficacia del desametasone in pazienti con emicranie di grado severo prolungate. Inoltre, non è stato possibile chiarire la relazione tra differenti antiemicranici somministrati in regime di pronto soccorso, i tassi di recidiva dell'emicrania e le potenziali interazioni tra tali farmaci ed il desametasone. Infine, sebbene non sia stato possibile valutare l'efficacia clinica dei corticosteroidi per via orale, si può ipotizzare un'efficacia paragonabile a quelli somministrati per via parenterale.

L'impiego di una singola dose di desametasone per via parenterale in associazione alla terapia standard nel trattamento dell'emicrania è stata associata ad una riduzione del 26% (NNT=9) delle recidive entro 72 ore dalla somministrazione.

Conflitto di interesse: La Canadian Association of Emergency Physicians Research Consortium ha fornito un supporto parziale allo svolgimento del lavoro.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come i pazienti affetti da emicrania rappresentino il 2% di quelli che ricorrono a visite di pronto soccorso. In questo contesto, le linee guida raccomandano, come prima linea, l'uso di diidroergotamina, sumatriptan per via sottocutanea,

antagonisti della dopamina (metoclopramide, proclorperazina e clorpromazina) e ketorolac, con una responsività che raggiunge il 70%. Altri farmaci ampiamente utilizzati sono gli analgesici narcotici (come terapia di salvataggio) anche se la loro somministrazione comporta una più lunga permanenza in pronto soccorso rispetto ai trattamenti non narcotici.

L'editoriale sottolinea inoltre che, sebbene negli studi inclusi nella metanalisi gli effetti avversi del desametasone siano risultati paragonabili a quelli osservati con placebo, la somministrazione ripetuta del farmaco in pazienti che si presentano al pronto soccorso può aumentare il rischio a lungo termine di osteoporosi o, raramente, di osteonecrosi asettica a livello della testa del femore o del ginocchio. La somministrazione del desametasone, inoltre, dovrebbe essere effettuata con cautela nei pazienti diabetici che potrebbero manifestare un aumento della glicemia durante le 36-72 ore di emivita del farmaco.

Viene infine evidenziata la necessità di effettuare ulteriori studi al fine di chiarire le interazioni farmacologiche dei corticosteroidi con altri farmaci utilizzati per il trattamento dell'emicrania, la dose ottimale, la loro eventuale efficacia per via orale e nell'emicrania di grado severo prolungata.

Nel frattempo si consiglia di gestire i pazienti in regime ambulatoriale incoraggiandoli a trattare i sintomi precocemente attraverso l'assunzione di triptani, antiemetici, terapie di salvataggio nei casi in cui questi risultano appropriati e di trattamenti per la profilassi delle recidive.

Riferimenti bibliografici

Colman I et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336: 1359-61.
Evans RW. Treating migraine in the emergency department. *BMJ* 2008; 336: 1320.

Stroke emorragico nello studio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nello studio SPARCL, uno *trial* clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, il trattamento con atorvastatina (80 mg/die) ha determinato una riduzione del rischio di *stroke* in pazienti con pregressi attacchi ischemici transitori (TIA) o *stroke* recenti (*The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. N Engl J Med* 2006; 355:549-59). L'analisi *post hoc* ha mostrato un aumento nel numero di pazienti trattati che hanno avuto *stroke* emorragici (55 nel gruppo atorvastatina vs 33 in quello placebo).

L'ulteriore analisi, qui presentata, ha esplorato, nella coorte di SPARCL, la relazione tra il rischio di *stroke* emorragico e le caratteristiche dei pazienti al momento dell'arruolamento, il trattamento con atorvastatina, la pressione arteriosa (PA), i livelli di colesterolo-LDL.

I pazienti erano stati arruolati da settembre 1998 a marzo 2001; sono stati inclusi soggetti di entrambi i sessi, età >18 anni, che avevano avuto uno *stroke* ischemico, uno *stroke* emorragico (questi ultimi solo se considerati a rischio di *stroke* ischemico o coronaropatia da parte dei ricercatori), oppure un TIA, da 1-6 mesi precedenti la randomizzazione e con diagnosi entro 30 giorni dall'evento. I pazienti che assumevano farmaci ipolipidemizzanti hanno interrotto la terapia 30 giorni prima dell'inizio della fase di selezione (farmaci non consentiti durante lo studio). Sono stati esclusi i pazienti con fibrillazione atriale, con valvole cardiache protesiche o con emorragia subaracnoidea.

Dei 4731 pazienti considerati, il 67% ha avuto *stroke* ischemici, il 31% TIA e il 2% *stroke* emorragici; il *follow up* medio è stato 4,9 anni.

Brevemente si riportano di seguito i risultati dello studio citato in precedenza. Nella coorte considerata, il trattamento con atorvastatina ha determinato una riduzione del 21% del rischio di *stroke* ischemici fatali e non fatali (HR aggiustata 0,79, 95% CI 0,66 – 0,95), ma un aumento di quello di emorragia (HR 1,68, 95% CI 1,09 – 2,59). Ne deriva che, complessivamente, il trattamento con atorvastatina ha determinato una riduzione del rischio di *stroke* del 16% (HR 0,84, 95% CI 0,71 – 0,99, $p=0,03$; p aggiustata = 0,05).

Una prima analisi, che ha incluso variabili clinicamente significative all'arruolamento, ha mostrato che il rischio di *stroke* emorragico era più alto in quei pazienti che avevano avuto uno *stroke* emorragico come evento all'ingresso (HR 5,65, 95% CI 2,82 – 11,30, $p<0,001$), negli uomini (HR 1,79, 95% CI 1,13 – 2,84, $p=0,01$), nei pazienti in trattamento con atorvastatina (HR 1,68, 95% CI 1,09 – 2,59, $p=0,02$); questo rischio aumentava con l'età (per aumenti di 10 anni, HR 1,42, 95% CI 1,16 – 1,74, $p=0,001$). Non c'è stata interazione statistica tra il trattamento e le altre variabili.

In una seconda analisi di regressione è stato valutato l'effetto della variazione della PA dopo la randomizzazione. Delle 59547 misure effettuate (12,6 misure/soggetto), il 19% erano nel range di PA normale, il 37% in quello di pre-ipertensione, il 36% di ipertensione di stadio 1 e il 18% di ipertensione di stadio 2 (*). L'aumento della PA è risultato correlato in modo indipendente ad un incremento del rischio di *stroke* emorragico ($p=0,01$); i pazienti con ipertensione di stadio 2 presentavano un rischio più elevato.

In una terza analisi di regressione è stato valutato l'effetto della variazione nel tempo del livello del colesterolo-LDL nei pazienti del gruppo atorvastatina ($n=2365$). Il livello mediano di colesterolo-LDL è stato 66 mg/dL, con pochi valori >100 mg/dL. Non è stata rilevata una correlazione tra i livelli di colesterolo-LDL ed il rischio di *stroke* emorragico. Livelli molto bassi (<40 mg/dL) non sono risultati correlati ad un aumento del rischio e non è stata identificata una soglia al di sotto della quale il rischio è aumentato.

Nella discussione gli autori sottolineano la natura esplorativa dell'analisi, utile per suggerire delle ipotesi ma inadatta a trarre dati conclusivi.

Conflitto d'interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto onorari da parte della ditta produttrice del farmaco.

(*) Secondo i criteri del *Joint National Committee-7* che stabilisce la seguente classificazione dello stato pressorio: normale (PA sistolica <120 mmHg, PA diastolica <80 mmHg), pre-ipertensione (PA sistolica 120-139 mmHg, PA diastolica 80-89 mmHg), ipertensione di stadio 1 (PA sistolica 140-159 mmHg, PA diastolica 90-99 mmHg), ipertensione di stadio 2 (PA sistolica ≥ 160 mmHg, PA diastolica ≥ 100 mmHg).

Riferimento bibliografico

Goldstein et al. Hemorrhagic stroke in Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364-70.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene sottolineata la discrepanza tra i risultati riportati in questo studio e i dati di precedenti indagini epidemiologiche. Queste ultime suggerivano che bassi livelli sierici di colesterolo potessero scatenare uno *stroke* emorragico (*Ariesen MJ et al. Stroke* 2003; 34: 2060-65). Al contrario i dati di Goldstein et al. escludono un nesso causale tra queste due variabili.

Gli editorialisti analizzano le conseguenze pratiche dei risultati riportati nello studio di Golstein et al. e cioè che gli effetti benefici delle statine sugli *stroke* ischemici recidivanti e su altri eventi cardiovascolari, sostanzialmente, superano i rischi.

La situazione è meno chiara per i pazienti con pregresso *stroke* emorragico nei quali lo studio esaminato suggerisce una prevalenza degli *stroke* emorragici rispetto a quelli ischemici.

Ai medici, nel prendere in considerazione le statine per i pazienti che hanno avuto uno *stroke* emorragico, è richiesto di pesare quei fattori che potrebbero indicare una maggiore probabilità di emorragie ricorrenti (ad es. profilo di rischio cardiovascolare, maggiore numero di emorragie). Il livello di colesterolo in sé, verosimilmente, non sembra essere un fattore importante nel determinare il rischio di *stroke* emorragico.

Riferimento bibliografico

Jacobs BS, Greenberg SM. Statins, low cholesterol, and hemorrhagic stroke: an uncertain triangle. *Neurology* 2008; 70: 2355-56.

Una revisione sistematica di studi che intendono determinare quali outcome sono da misurare nei clinical trial sui bambini

A cura delle Dott.sse Paola D'Incau e Valentina Boscaro

Lo scopo di un *trial* clinico è quello di determinare i benefici e i rischi di un intervento, misurando gli effetti dei differenti trattamenti sugli *outcome*. La selezione di *outcome* appropriati, quindi, è di fondamentale importanza per valutare se un intervento è migliore di un altro.

Esiste una eterogeneità tra gli studi clinici su specifiche malattie riguardo gli *outcome* da selezionare; questa eterogeneità giustifica la difficoltà di selezionare *outcome* appropriati (Clarke M. *Trials* 2007; 8: 39; Duncan PW et al. *Stroke* 2000; 31: 1429-38).

In questa revisione sono stati inclusi *clinical trial* nei quali viene spiegato in che modo sono stati selezionati gli esiti degli studi condotti su bambini di età <16 anni.

L'obiettivo è stato revisionare in modo sistematico gli studi che hanno affrontato il processo di selezione degli "*outcome domain*" (ambito relativamente ampio di effetti della malattia sul bambino, nel quale può verificarsi un miglioramento in risposta al trattamento) e degli *outcome* da misurare nei *clinical trial* condotti su bambini di età <16 anni. L'interesse esclusivo verso i bambini deriva dalla considerazione che non sono "piccoli adulti", per cui la metodologia utilizzata per condurre studi clinici deve essere adattata a questa popolazione. In particolare, il processo di selezione degli *outcome* da includere nella sperimentazione pediatrica deve tener conto delle differenze tra adulti e bambini; ad esempio, dato che il sistema nervoso centrale dei bambini non è ancora completamente sviluppato, occorre includere misure di esito che rilevino eventuali effetti del trattamento sullo sviluppo intellettuale.

Lo studio è stato condotto attraverso un'analisi nel database Cochrane (nessuna restrizione sulle date) e MEDLINE (dal 1950 al 2006), CINAHL (dal 1982 al 2006), Scopus (dal 1966 al 2006), effettuata indipendentemente da due revisori. Scopus è una piattaforma che consente la ricerca di diversi database simultaneamente, tra cui anche EMBASE.

I 2 revisori hanno utilizzato nella selezione dei testi le seguenti parole chiave: "*Clinical trials*", "*Outcomes*", "Bambini" e "Metodologia".

I criteri di inclusione comprendevano studi che sviluppavano o applicavano la metodologia per la selezione degli "*outcome domains*" o degli esiti utilizzati negli studi clinici in bambini di età <16 anni e revisioni sistematiche di questi articoli.

Sono stati esclusi dalla revisione gli studi che non riportavano l'applicabilità dei risultati alla popolazione pediatrica; studi che discutevano come misurare piuttosto che come selezionare un "*outcome domain*" o un esito da utilizzare nei *trial* clinici (questa categoria includeva gli studi che

specificavano le caratteristiche delle prestazioni o degli *outcome* o dei loro strumenti di misura); studi che valutavano gli interventi somministrati agli adulti per misurare i risultati nei bambini, ad esempio, la selezione di *outcome* neonatali per valutare l'intervento somministrato alle madri.

Gli *end point*, estratti da un revisore e controllati indipendentemente da un secondo, consistevano in: 1) le condizioni per le quali gli "*outcome domain*" o gli *outcome* sono stati utilizzati; 2) la descrizione del metodo; 3) i soggetti coinvolti nella selezione degli "*outcome domain*"; 4) gli "*outcome domain*" o gli *outcome* selezionati; 5) il *setting* geografico, accertato attraverso la lettura del testo o, dove elencati, i nomi e le istituzioni delle persone coinvolte nelle collaborazioni; 6) i limiti del metodo definiti dagli autori.

Attraverso l'analisi della letteratura sono stati individuati 8889 *abstract* potenzialmente rilevanti; di questi, 70 sono stati recuperati e 25 sono stati inclusi nella revisione.

I 25 studi hanno descritto il lavoro di 13 gruppi di ricerca di varie specialità pediatriche: terapia intensiva, odontoiatria, gastroenterologia, ematologia, neonatologia, psichiatria, neurologia, pediatria respiratoria, reumatologia.

Sei di questi gruppi miravano alla realizzazione di una dichiarazione di consenso sulle misure dell'esito, che avrebbe dovuto essere utilizzata nell'ambito delle sperimentazioni cliniche in alcune condizioni mediche. Cinque gruppi hanno discusso su quali *outcome* misurare come parte di *workshop* che hanno affrontato la progettazione di uno studio clinico. L'obiettivo di due gruppi era conoscere le opinioni di esperti clinici su quali *outcome* misurare rispettivamente in uno studio su bambini asmatici e in uno studio sulla sicurezza di due interventi odontoiatrici.

Non sono state individuate revisioni sistematiche di studi che hanno selezionato misure di esito.

Delle 13 collaborazioni

- quattro hanno utilizzato tecniche strutturate per formulare un consenso, come la tecnica NGT (nominal group technique) e/o la tecnica Delphi; la tecnica NGT implica l'uso di una discussione strutturata faccia-faccia per risolvere un problema, mentre la tecnica Delphi consiste nel richiedere i pareri dei singoli individui, raccogliarli e rinviarli agli stessi per generare una discussione e raggiungere infine un accordo;
- otto hanno ottenuto il consenso attraverso una discussione strutturata, ma senza usare le tecniche sopra menzionate;
- un gruppo ha raccolto pareri in un questionario; la metodologia utilizzata è stata descritta con sufficiente precisione da rendere lo studio ripetibile (*Smith MA et al. Aust N Z J Public Health 1996; 20: 69-75*).

Tutti i gruppi hanno descritto il background dei partecipanti; solamente 2 di questi gruppi hanno descritto in dettaglio il processo attraverso il quale è stato deciso quali soggetti coinvolgere.

Tutti i 13 gruppi hanno incluso, nella selezione degli *outcome*, esperti clinici e nella ricerca sulle condizioni cliniche in oggetto; alcuni hanno anche coinvolto biostatistici ed epidemiologi. Tre gruppi hanno accertato le opinioni dei genitori dei bambini, ma nessuno si è rivolto direttamente ai bambini coinvolti. Tre gruppi hanno dichiarato la presenza di rappresentanti dell'industria o della FDA.

Tre gruppi hanno tentato di validare gli *outcome* selezionati, per esempio inviando un questionario a una selezione di esperti internazionali o attraverso un'analisi della letteratura.

Gli *outcome* selezionati sono stati classificati in: stato e complicazioni della malattia, effetti avversi della terapia, stato funzionale, *outcome* sociali e familiari, qualità della vita, utilizzo di risorse.

Questa è la prima revisione che affronta la selezione di *outcome* da utilizzare nei *clinical trial* pediatrici.

Nessun gruppo tra gli studi esaminati ha coinvolto direttamente i bambini nel processo di selezione dei risultati. Sebbene l'obiettivo delle sperimentazioni cliniche dovrebbe essere quello di determinare se i pazienti traggono benefici da un intervento, non sono stati identificati studi che

hanno direttamente chiesto ai bambini che cosa loro consideravano essere il più pertinente "outcome domain" o outcome.

Tra i limiti della revisione è stata evidenziata la probabile mancata selezione di alcuni studi a fronte dello screening per due volte di 8889 abstract. È anche possibile che alcuni studi siano stati esclusi perché non ricercati nell'ambito della cosiddetta "letteratura grigia", come ad esempio esiti di conferenze non pubblicati.

Questi risultati indicano che pochissimi studi pediatrici hanno affrontato la selezione degli esiti clinici e mostrano chiaramente come non sia appropriato utilizzare in popolazioni pediatriche gli outcome impiegati nel clinical trial rivolti agli adulti.

Nel complesso, anche se gli studi identificati in questa revisione hanno fornito alcune informazioni utili sulla selezione dei risultati nelle sperimentazioni cliniche nei bambini, la migliore strategia per selezionare outcome non è ancora nota e sono necessarie ulteriori ricerche per far sì che questo processo sia svolto molto più facilmente e in modo più uniforme, coinvolgendo anche i bambini ed i loro genitori nella selezione degli esiti da misurare.

Riferimento bibliografico

Sinha I. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trials in children. PLoS Medicine 2008; 5; 569-78.

Dichiarazione di Portorož (7 maggio 2008: Dichiarazione della Conferenza eHealth 2008) eHealth in un'Europa "senza frontiere": Nuove Iniziative- Lavorando insieme

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Le risorse offerte da eHealth (*) e il suo successo sono noti ormai da tempo. Fin dal 2003, mediante una serie di conferenze di eHealth, delle quali l'ultima rappresenta la sesta edizione, alcuni gruppi Ministeriali insieme alla Commissione Europea hanno concordato di fare delle Dichiarazioni e di formulare le conclusioni delle conferenze prestando particolare attenzione a eHealth.

Sulla base di questi impegni annuali, gli Stati Membri hanno compiuto numerosi progressi, tra cui la creazione di reti eHealth nei 27 Paesi membri, un intenso coinvolgimento nel progetto pilota su larga scala e una notevole diffusione in molti e diversi Paesi dell'uso di cartelle cliniche elettroniche, molto di tutto questo basato su una diretta implementazione del Piano d'Attività per la creazione di un'Area eHealth Europea.

Le iniziative di eHealth sono finalizzate al miglioramento delle condizioni di salute di tutti i cittadini europei, garantendo le cosiddette "3 C": *Continuity of care*, *Comprehensiveness of care*, *Care in the community*. Con l'ausilio di questo progetto, tutti i cittadini e i pazienti saranno attivamente e dinamicamente coinvolti nelle procedure in atto di assistenza sanitaria e nelle loro personali esigenze di salute. Oggi, sono stati fatti notevoli passi avanti nell'applicazione di tutti gli obiettivi concordati, favorendo ulteriori progressi attraverso:

- **Costruzione di reti eHealth su scala nazionale**

Ciascuno Stato Membro ha condiviso con gli altri le pianificazioni e le strategie in materia di priorità relative alla politica dell'eHealth. È necessario un impegno condiviso che garantisca periodici aggiornamenti e diffusione delle reti e che permetta di mantenere solide basi per la costruzione di attività future.

Gli Stati Membri dovrebbero diffondere le informazioni relative al tipo di strumenti elettronici in grado di supportarle nell'affrontare le numerose e concrete sfide lanciate dai sistemi sanitari.

- **Organizzazione di una cooperazione a livello europeo**

Nell'ambito del progetto sostenuto dalla Commissione, un gruppo di Stati Membri e di industrie si sono impegnati a sviluppare, disegnare, creare dei prototipi e a validare dei servizi sanitari elettronici pilota nell'ambito dell'Unione Europea, basati su due distinte situazioni: accesso transnazionale alla cartella clinica elettronica del paziente e alle prescrizioni elettroniche.

Nelle “attività di osservazione” di questo studio pilota sono coinvolti altri Stati membri dell'Unione e altre parti interessate che sono così in grado di comprendere e di valutare in che modo possano esser usate le iniziative in via di sviluppo.

Questa cooperazione a livello dell'Unione Europea continuerà a svilupparsi nel corso dei prossimi 3 anni.

- **Combinare standardizzazione e sicurezza in eHealth**

La Commissione ha programmato di diffondere raccomandazioni sulla trasferibilità transnazionale dei sistemi sanitari elettronici, tramite linee guida chiare al fine di consentire ai pazienti l'accesso alle cartelle cliniche elettroniche dovunque e in qualunque momento.

Va enfatizzato l'aumento della sicurezza per i pazienti che l'*Information and Communication Technology* (ICT) può facilitare, soprattutto se viene migliorata la condivisione del sistema. La combinazione di standardizzazione e sicurezza in eHealth ora deve essere considerata da tutte le parti interessate come una questione prioritaria. È fondamentale definire un linguaggio comune in materia di assistenza sanitaria.

- **Coinvolgimento di tutte le parti interessate, in particolare dei pazienti, e supporto dell'eHealth soprattutto da parte delle piccole e medie imprese**

La partecipazione dell'industria nello studio pilota pianificato su larga scala relativo alla condivisione tra gli Stati della storia clinica del paziente e dei dati di prescrizione è particolarmente gradita. Un adeguato sostegno a eHealth può essere raggiunto solo mediante il coinvolgimento industriale e degli utilizzatori interessati, nello sviluppo di soluzioni eHealth sin dalle prime fasi. L'industria e i gruppi di utenti interessati continueranno a essere consultati regolarmente durante la formulazione della politica di eHealth.

- **Creare un innovativo mercato eHealth**

La *Commission Communication* su “*A Lead Market Initiative for Europe*” ha delineato i limiti per lo sviluppo del mercato di eHealth in Europa e ha incluso specifiche linee da seguire dagli Stati membri per accelerare lo sviluppo del mercato, incluso il supporto per ulteriori azioni pilota secondo il Programma di Competitività e Innovazione, comprese azioni coordinate per possibili sviluppi del quadro legislativo, della standardizzazione, della certificazione e dell'approvvigionamento.

- **I principali passi successivi –tre tentativi fondamentali e paralleli**

Tre iniziative chiave devono cominciare ad operare in modo coordinato tra loro allo scopo di superare le importanti sfide sanitarie dei prossimi 10 anni.

1. Pianificare la diffusione della telemedicina e degli innovativi strumenti ICT per la gestione delle malattie croniche. La Commissione mira a pubblicare una comunicazione su quest'argomento entro l'ultimo quarto del 2008. L'obiettivo sarà quello di consentire agli Stati membri di individuare e affrontare i possibili ostacoli per una più ampia diffusione della telemedicina e di coordinare i loro sforzi.
2. Aumentare il livello di attenzione sulle nuove opportunità di ricerca. L'Europa deve impegnarsi di più nell'esplorare le prossime e future tappe dello sviluppo nella ricerca e nella tecnologia. I Governi dovrebbero adottare una prospettiva lungimirante in modo da incidere sulle decisioni di politica sanitaria nei prossimi 10 anni. Il coinvolgimento di cittadini, di pazienti e degli operatori sanitari sarà la chiave di questo processo ma anche del successo dell'attuazione dei progetti attuali.

3. È necessario un quadro legislativo chiaro concordato tra gli Stati Membri. Ciò aiuterebbe a definire le responsabilità, i diritti e i doveri di tutti i soggetti coinvolti nel processo di eHealth, come ad esempio le Autorità sanitarie a livello nazionale, regionale e locale, gli operatori sanitari, i pazienti, le compagnie assicurative e altri soggetti coinvolti. Si dovrebbero esaminare le legislazioni comunitarie già esistenti che influenzano significativamente l'eHealth, in particolare le Direttive sulla Protezione dei Dati, sulla e-Privacy e sull'e-Commerce. Ciò comporta un dialogo attivo e il coinvolgimento di tutte le autorità rilevanti a livello nazionale in materia di salute, protezione dei dati personali, armonizzazione tecnica, standardizzazione ed e-Commerce.

Entrare in scena oggi: un grande passo da fare subito che migliorerà la qualità delle prestazioni sanitarie e sociali per oltre 500 milioni di europei

Gli Stati Membri e la Commissione Europea si sono impegnati a sostenere insieme la messa in opera di infrastrutture ad alta capacità e di strutture informatiche per reti e servizi informativi relativi a prestazioni sanitarie e sociali quali, ad esempio, la telemedicina (teleradiologia, teleconsulto, telemonitoraggio, teleterapia), l'*e-Prescription* e l'*e-Referral*. Garantendo un impegno continuo di tutte le parti coinvolte, un'ampia cooperazione a livello europeo in materia di servizi sanitari elettronici consentirà la formazione di un'area europea di informazione sulla salute. Di conseguenza, la salute dei cittadini europei e la sostenibilità dei sistemi di assistenza sanitaria ne beneficeranno notevolmente.

(*) per eHealth si intende il complesso delle risorse, soluzioni e tecnologie informatiche di rete applicate alla salute ed alla sanità.

Riferimento bibliografico

The Portorož Declaration. www.ehealth2008.si/index.php?id=26&mid=25.

Valutazione del rischio di difetti congeniti dell'apparato cardiovascolare associati all'utilizzo di paroxetina in gravidanza

A cura delle Dott.sse Sandra Sigala e Laura Franceschini

Prima della fine del 2005 gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) erano considerati una classe relativamente sicura in gravidanza. I tassi di rischio erano sovrapponibili a quelli della popolazione generale (dall'1 al 3%). Successivamente, la ditta produttrice del farmaco (GlaxoSmithKline) ha divulgato i risultati di uno studio dal quale emergeva che nei neonati esposti a paroxetina in utero veniva osservata un'incidenza del 2% di malformazioni cardiovascolari (la cui gravità non era specificata). In seguito ad analisi più dettagliate (*Cole JA et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 1075-85*), l'incidenza è stata modificata all'1.5%. In accordo, i risultati di uno studio prospettico longitudinale svedese (*Kallen BA et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007; 79: 301-308*), condotto su 959 neonati esposti alla paroxetina in epoca gestazionale precoce, hanno indicato un rischio del 2% di malformazioni cardiovascolari di moderata severità. Infine, un piccolo studio prospettico sui dati dei "teratology information service" mostrava un'incidenza di difetti congeniti cardiovascolari associati all'esposizione a paroxetina dell'1.9%.

In seguito, sono stati pubblicati i primi alert da parte della FDA, dell'Health Canada e dell'American College of Obstetricians and Gynecologists che raccomandavano di evitare, quando possibile, l'utilizzo di paroxetina in gravidanza.

Gli psichiatri, tuttavia, sono di diverso avviso: in uno studio (*Cohen LS et al. JAMA 2006; 295: 499-507*) che ha incluso 201 donne gravide, il 43% ha avuto una ricaduta della malattia durante la

gravidanza; tra le donne che hanno continuato la terapia antidepressiva in gravidanza, il 26% ha avuto ricadute rispetto al 68% di quelle che l'avevano sospesa.

Obiettivo primario di questo studio è stato valutare la teratogenicità della paroxetina, mediante la raccolta dai teratology information service del maggior numero di dati su neonati che sono stati esposti in utero a paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza e calcolare il tasso di difetti cardiovascolari di questa coorte, confrontandolo poi con quello di una coorte di non esposti. L'obiettivo secondario era contattare gli autori degli studi sugli antidepressivi pubblicati, basati su database, per determinare quante, tra le donne in terapia con SSRI, erano state esposte a paroxetina e quantificare il tasso di difetti cardiovascolari nei neonati.

Gli autori di questo studio fanno parte del teratology information service del Nord America, collaborano con i corrispondenti servizi presenti in Europa e si occupano di reperire dati sull'utilizzo e sulla sicurezza dei farmaci assunti in gravidanza.

Le donne sono state reclutate nel momento in cui hanno contattato telefonicamente i teratology service per chiedere informazioni sulla sicurezza in gravidanza del farmaco che stavano assumendo. In seguito all'arruolamento delle donne considerate eleggibili, sono state registrate informazioni su dati demografici, storia clinica precedente, esposizione pregressa e attuale a farmaci o altri agenti con particolare attenzione alla durata, all'epoca gestazionale in cui era avvenuta l'esposizione, al dosaggio e alle indicazioni per l'assunzione. Alle interviste successive venivano richieste informazioni sulla gravidanza, sul feto e sull'andamento della gravidanza. Inoltre, previa autorizzazione della madre, veniva registrato anche il rapporto del medico che aveva in cura il neonato.

Il gruppo di controllo era costituito da donne che avevano contattato i teratology service richiedendo informazioni in merito all'assunzione di farmaci già considerati sicuri in gravidanza. Il gruppo di controllo aveva le stesse caratteristiche demografiche del gruppo trattato con paroxetina. Un altro approccio è stato la ricerca di pubblicazioni di studi clinici sugli antidepressivi suddivisi per categorie; per quelli relativi agli SSRI sono state ottenute informazioni specifiche per la paroxetina. Sono stati, quindi, calcolati i tassi di incidenza dei difetti a carico dell'apparato cardiovascolare nei due gruppi e confrontati mediante il test del chi quadrato; sono poi stati espressi come odds ratio (OR) e in percentuale.

Sono stati valutati 1174 casi di assunzione di paroxetina nel primo trimestre di gravidanza provenienti da 8 teratology information service e 2061 casi da 5 studi precedentemente pubblicati. Tutte le donne arruolate erano in terapia con paroxetina nel periodo precedente alla gravidanza e hanno proseguito l'assunzione del farmaco nel primo trimestre, periodo durante il quale si verifica l'embriogenesi del cuore.

I tassi di malformazioni cardiovascolari nella coorte dei teratology information service erano di 0.7% negli esposti a paroxetina e di 0.7% nel gruppo non esposto (OR 1.1, 95% CI 0.36-2.78). Nel gruppo database il tasso era del 1.5%. Quando sono stati accorpati i tassi provenienti dai teratology information service e dal database, il tasso medio è risultato 1.2% (1.1-2.1)

Quando si parla di difetti dell'apparato cardiovascolare, bisogna considerare che in alcuni casi il difetto non è evidenziabile alla nascita mentre in altri è presente alla nascita, ma si risolve spontaneamente nei mesi seguenti. Gli autori fanno notare che nello studio della GlaxoSmithKline non veniva specificata la gravità delle malformazioni e nemmeno se i difetti osservati alla nascita sono andati in remissione spontanea o meno, determinando così una percezione del rischio maggiore rispetto al reale. Nonostante l'inclusione di questi casi, l'incidenza delle malformazioni ricadeva, comunque, all'interno dell'intervallo osservato nella popolazione generale.

I limiti di questo studio, evidenziati dagli autori stessi, consistono: nel numero relativamente piccolo di pazienti per uno studio epidemiologico, anche se comunque sufficiente per identificare differenze significative; nella diversa provenienza delle donne in esame anche se non ci sono

evidenze di una differente distribuzione geografica di malformazioni cardiovascolari negli studi precedentemente condotti; nell'età media maggiore e nell'estrazione socioculturale di livello più elevato nelle donne che si rivolgono ai teratology information service rispetto alla popolazione generale

In conclusione, i dati ottenuti da questo lavoro non evidenziano un'associazione tra assunzione di paroxetina in gravidanza e aumento del rischio di malformazioni cardiovascolari nei neonati esposti. Inoltre, la depressione non trattata in gravidanza appare correlata ad alcuni rischi perinatali, sia diretti che indiretti, dovuti a comportamenti materni influenzati dalla depressione, come ideazione suicidiaria, aumento del rischio di aborti, ipertensione, preeclampsia e basso peso alla nascita. La depressione in gravidanza, non trattata, si associa ad un rischio sei volte maggiore di depressione *postpartum*.

Gli autori concludono che il trattamento della depressione è essenziale in gravidanza per permettere alla donna di essere nelle condizioni psicofisiche migliori per accudire il nascituro.

Conflitto d'interessi: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Einarson A et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am. J Psychiatry* 2008; 165: 749-52.

Predittività del rischio di diabete e di coronaropatia in pazienti schizofrenici: aripiprazolo versus terapia standard

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Esistono evidenze degne di considerazione secondo le quali i pazienti schizofrenici presentano un aumento del rischio di sviluppare diabete mellito e malattie cardiovascolari. I dati provenienti da un ampio studio di coorte statunitense (*Enger C et al. J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 19-27) hanno evidenziato che, rispetto alla popolazione generale, i pazienti schizofrenici trattati con antipsicotici presentano un rischio maggiore di 5 volte di sviluppare infarto del miocardio e del 75% in più di diabete di nuova diagnosi.

Tuttavia, non è ancora stato quantificato l'effetto del trattamento sul rischio di insorgenza di queste patologie.

Il rischio a 10 anni di sviluppare coronaropatia (CHD) aumenta in maniera significativa sia nell'uomo (9.4% vs 7.0%) che nella donna (6.3% vs 4.2%) affetti da schizofrenia se paragonati ad un gruppo di controllo sovrapponibile per etnia, età e genere ($p=0.0001$). Inoltre, lo stile di vita, inclusa una dieta ricca di grassi e povera di fibre, l'obesità, la mancanza di esercizio fisico e il fumo di sigaretta, in questi pazienti incide molto sulla predisposizione allo sviluppo di diabete e di CHD.

Gli antipsicotici atipici vengono ampiamente prescritti per il trattamento della schizofrenia ed hanno effetti benefici sui sintomi negativi, cognitivi ed affettivi; ma se è vero che questi farmaci hanno migliorato il profilo degli effetti collaterali neurologici rispetto ai principi attivi di prima generazione, è altresì vero che sono ormai note le potenziali alterazioni metaboliche correlate al loro utilizzo, tra cui l'aumento ponderale, la dislipidemia e le alterazioni glicemiche.

Nello studio STAR (Schizophrenia Trial of Aripiprazole, *Kerwin R et al. Eur Psychiatry* 2007; 22: 433-43), randomizzato, in aperto, condotto in 12 Paesi europei, è stato effettuato un confronto tra l'aripiprazolo (*) e gli altri antipsicotici atipici. In questo studio l'aripiprazolo è stato confrontato con la terapia standard (standard of care- SoC), dove per SoC si intendeva la scelta terapeutica da parte dei medici tra quetiapina, olanzapina e risperidone. I risultati del trial hanno dimostrato un'efficacia paragonabile tra l'aripiprazolo e la SoC. Durante lo studio, gli esiti secondari di sicurezza prevedevano la raccolta anche di dati relativi al profilo metabolico dei pazienti.

In quest'analisi a posteriori dello STAR i risultati sono stati utilizzati per validare dei modelli predittivi al lungo termine del rischio di CHD e di diabete mellito. Le variabili utilizzate sono state età, colesterolo HDL ed LDL, pressione arteriosa, presenza di diabete e fumo di sigaretta.

Sono stati considerati pazienti diabetici in terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina, 2 valori di glicemia >150 mg/dl o la glicemia a digiuno >140 mg/dl. Il rischio stimato dei pazienti in terapia con aripiprazolo e di quelli del braccio SoC è risultato paragonabile.

Dall'analisi statistica dei dati raccolti è stato evidenziato che i pazienti trattati con aripiprazolo presentavano delle variazioni più favorevoli nei livelli di lipidi ematici e del peso corporeo rispetto ai soggetti in terapia con SoC.

L'analisi dei dati ha rilevato un aumento del rischio di diabete nei pazienti trattati con olanzapina, quetiapina e risperidone rispetto ad una riduzione osservata con aripiprazolo. Per quanto riguarda il rischio di coronaropatia, la differenza dai valori basali tra aripiprazolo e SoC è risultata di -0.0039, indicando che in un'ipotetica coorte di 1000 pazienti nell'arco di 10 anni si verificherebbero 3.9 eventi cardiovascolari in meno tra i trattati con aripiprazolo rispetto ad olanzapina, quetiapina o risperidone.

Sono poi stati confrontati i risultati dello studio europeo STAR con quelli dello studio statunitense CATIE (Goff DC et al. *Schizophr Res* 2005; 80: 45-53).

Tra i due studi, i dati di base, ad eccezione della pressione arteriosa sistolica e dei livelli glicemici a digiuno, sono risultati significativamente diversi dal punto di vista statistico. In modo particolare, le caratteristiche dei pazienti europei rispetto a quelle dei pazienti statunitensi, specialmente per quanto riguarda i livelli di HDL e BMI presentavano valori molto meno favorevoli.

I risultati di quest'analisi post-hoc dimostrano che, in un ipotetico gruppo di 1000 pazienti, il trattamento con aripiprazolo si traduce in 24.3 casi in meno di diabete di nuova insorgenza rispetto alla terapia con olanzapina, quetiapina o risperidone. Il NNT pari a 43 indica che la terapia con aripiprazolo è in grado di evitare l'insorgenza di diabete mellito in 1 paziente ogni 43 trattati. È stato, inoltre, dimostrato che su un'ipotetica coorte di 1000 pazienti l'aver impostato una terapia con aripiprazolo risultava in 3.9 casi di CHD in meno rispetto alla terapia standard, con la prevenzione di 1 caso ogni 256 pazienti trattati.

Gli autori concludono che, nonostante questo studio sia favorevole all'ipotesi di una maggior attività protettiva nei confronti dell'insorgenza di diabete e di CHD nei trattati con aripiprazolo rispetto ad olanzapina, quetiapina o risperidone, i risultati non possono essere considerati in termini assoluti. Inoltre, in considerazione della maggior predisposizione della popolazione schizofrenica allo sviluppo di queste complicanze, è necessario mettere in atto ulteriori interventi per ridurre l'incidenza di queste patologie, come la riduzione dei fattori di rischio con modifiche della dieta, dello stile di vita e dell'esercizio fisico, la riduzione del peso corporeo ed il trattamento di altri fattori predisponenti come ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia.

(*) In Italia l'aripiprazolo, indicato per il trattamento della schizofrenia, è in classe A con PT/PHT.

Conflitti di interesse: diversi autori dichiarano di aver ricevuto sovvenzioni da diverse case farmaceutiche, tra cui la Bristol-Meyer produttrice di Abilify® (aripiprazolo).

Riferimenti bibliografici

Blonde L. Predicted risk of diabetes and coronary heart disease in patients with schizophrenia: aripiprazole versus standard of care. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 741-48.

Età dell'inizio della terapia con metilfenidato in bambini con ADHD e successivo abuso di sostanze: follow-up prospettico in età adulta

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Numerosi studi hanno dimostrato che il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è significativamente correlato all'abuso di sostanze nell'adolescenza e in età adulta. Preso atto del fatto che i farmaci stimolanti sono il trattamento di prima scelta per questa patologia, parecchi studi sugli animali hanno concluso che esiste un'associazione positiva tra l'età dell'inizio dell'assunzione degli stimolanti e la successiva sensibilizzazione agli effetti di sostanze, ma negli uomini tale correlazione non è stata dimostrata.

Lo studio preso in esame si colloca proprio in questa prospettiva ed ha l'obiettivo di esaminare la possibile relazione tra la terapia con stimolanti in bambini affetti da ADHD e il successivo abuso di sostanze ponendo, tuttavia, particolare attenzione ad un aspetto che finora non era mai stato valutato nel contesto clinico, e cioè l'età dell'inizio della terapia farmacologica con metilfenidato.

I partecipanti allo studio erano bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni, di sesso maschile, di etnia caucasica e di medio status socioeconomico, arruolati a New York tra il 1970 e il 1977 in base ai seguenti criteri di inclusione: sospensioni da scuola per problemi comportamentali; iperattività quantificata dagli insegnanti e dai genitori con elevati punteggi delle scale standard; problemi comportamentali anche al di fuori della scuola; reazione ipercinetica diagnosticata in base ai criteri della seconda edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-II) da parte di un neuropsichiatra infantile previa intervista con i partecipanti e le loro madri; nessun precedente trattamento con farmaci stimolanti (definito come l'assunzione di una dose >10 mg/die di metilfenidato per >1 mese); quoziente intellettivo (QI) ≥ 85 ; nessuna evidenza di psicosi o di disturbi neurologici; genitori in grado di parlare inglese; possesso di un telefono a casa.

Sono stati esclusi i bambini con comportamento aggressivo o altri gravi problemi antisociali.

Dei 207 bambini arruolati, 182 hanno iniziato la terapia con metilfenidato 2 volte/giorno, dei quali 176 sono stati seguiti nel follow up, avvenuto in tarda adolescenza (età media 18.4 anni) e in età adulta (età media 25.3 anni). Nelle due visite di follow up i partecipanti sono stati intervistati riguardo il loro deficit di attenzione, la condotta, l'abuso di sostanze, la presenza di disturbi di personalità antisociali, disturbi d'ansia, di umore o psicotici rispetto ai soggetti del gruppo-controllo (n=178), reclutati al primo follow up e rappresentati da maschi non affetti da ADHD, paragonabili per etnia, età, classe sociale e residenza.

I dati raccolti sono stati elaborati mediante un'analisi statistica complessa con l'obiettivo di evidenziare i possibili fattori predittivi della relazione tra l'età di inizio della somministrazione di metilfenidato e l'abuso di sostanze, inteso come consumo di qualsiasi droga o di alcol oppure di sostanze non correlate all'alcol (cannabis, oppiacei, cocaina, etc..), o di stimolanti (cocaina, amfetamine, etc..). In un'analisi post hoc è stata esaminata anche l'associazione tra l'età di inizio del trattamento con metilfenidato e i successivi disturbi di personalità antisociali, d'ansia e dell'umore.

Sono state considerate 9 variabili predittive: 1) età a cui il bambino ha iniziato la terapia con metilfenidato; 2) dose totale cumulativa (mg); 3) durata totale del trattamento (mesi); 4) QI; 5) gravità dell'iperattività nell'infanzia; 6) stato socioeconomico nell'infanzia; 7) disturbi mentali della madre; 8) disturbi mentali del padre; 9) disturbi mentali di entrambi i genitori.

I 176 partecipanti presentavano una diversa distribuzione in base all'età di inizio del trattamento con metilfenidato: 25 soggetti (14%) a 6 anni, 49 soggetti (28%) a 7 anni; 29 soggetti (16%) a 8 anni, 28 soggetti (16%) a 9 anni; 23 soggetti (13%) a 10 anni; 19 soggetti (11%) a 11 anni; 3 soggetti a 12 anni (2%). La dose giornaliera di metilfenidato era 41.7 mg. Si trattava di soggetti di classe media, di intelligenza media e con un'iperattività relativamente severa (punteggio medio di 2.3 [limite massimo 3]); un terzo delle madri, un terzo dei padri e metà di entrambi i genitori

avevano sofferto di disturbi mentali nell'arco della loro vita. Per quanto riguarda l'assunzione di sostanze, 80 soggetti (45%) presentavano tutti i criteri per l'abuso di sostanze, intese come alcol in 49 casi (28%) e come non correlate all'alcol in 65 (37%); fra questi ultimi, 43 (24%) assumevano stimolanti.

Nell'ambito dell'analisi statistica si è cercato di stabilire quali potessero essere le variabili predittive dell'abuso di sostanze, giungendo così a dimostrare un ruolo significativo dell'età dell'inizio del trattamento con metilfenidato solo per il consumo di sostanze non alcol-correlate, unitamente all'evidenza che i soggetti che maggiormente avevano sviluppato tale predisposizione erano quelli che avevano iniziato la terapia farmacologica stimolante ad un'età più tardiva: 44% versus il 27% dei soggetti che avevano iniziato il trattamento in un'età più precoce; 44% versus 29% dei coetanei non affetti da ADHD.

I risultati hanno inoltre permesso di affermare che l'età dell'inizio del trattamento stimolante è significativamente e positivamente correlata al disturbo di personalità antisociale.

Dall'analisi dei risultati ottenuti gli autori concludono che in bambini affetti da ADHD e trattati con farmaci stimolanti, il rischio di sviluppare un successivo abuso di sostanze e disturbi di personalità antisociali è correlato all'età dell'inizio del trattamento: i soggetti che iniziano l'assunzione della terapia più tardivamente (8-12 anni) presentano una maggiore predisposizione rispetto a coloro che la iniziano più precocemente (6-7 anni).

Nell'ambito del dibattito molto controverso riguardante l'impiego di farmaci stimolanti nei bambini affetti da ADHD, questo studio suggerisce che la terapia stimolante farmacologica iniziata precocemente durante l'infanzia non è associata ad un aumentato rischio di abuso di sostanze stupefacenti.

A tal proposito anche l'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea l'importanza di questo studio nell'ambito della pratica clinica, soprattutto alla luce del fatto che è il primo lavoro che ha preso in considerazione il ruolo dell'età di inizio del trattamento farmacologico nel rischio del consumo di droghe e dello sviluppo di disturbi di personalità antisociali nell'età adulta. Rimane tuttavia la necessità di sviluppare ulteriori conoscenze sulla storia naturale dell'ADHD.

Lo studio, valutando la relazione tra il trattamento con metilfenidato in bambini affetti da ADHD e il consumo di sostanze in età adulta, ha dimostrato che i soggetti che hanno iniziato la terapia più tardivamente (tra gli 8 e i 12 anni) presentano, da adulti, un rischio di incorrere nel consumo di sostanze stupefacenti (non alcol-correlate) e di sviluppare disturbi di personalità antisociale, maggiore rispetto a coloro che avevano iniziato la terapia più precocemente (6-7 anni).

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimenti bibliografici

Mannuzza S et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 604-9.

Volkow ND, Swanson JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *Am J Psychiatry* 2008; 165: 553-5.

- Dispositivi medici in evidenza -**L'ossigeno per via transdermica non migliora l'ossigenazione della ferita sternale in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca**

A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron e Anna Bin

Le infezioni della ferita sternale sono un'importante complicanza della sternotomia mediana nella cardiocirurgia per gli elevati costi sanitari e l'alto tasso di mortalità e morbidità. Un'adeguata ossigenazione tissutale è necessaria per ridurre il rischio di infezione e accelerare la guarigione di ferite ipoperfuse. Una potenziale alternativa alla terapia inalatoria con ossigeno è la somministrazione del gas per via transdermica mediante bendaggio occlusivo direttamente sulla ferita. Scopo dello studio è stato determinare l'effetto dell'insufflazione locale di ossigeno sull'ossigenazione tissutale nel territorio della ferita superficiale da sternotomia in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Obiettivo secondario è stato verificare se la terapia inalatoria con ossigeno migliora l'ossigenazione tissutale anche nelle ferite sternali.

Questo studio controllato randomizzato in triplo cieco è stato effettuato tra febbraio 2006 e marzo 2007 in una clinica di Cleveland, USA. Sono stati arruolati 30 pazienti sottoposti ad angioplastica e/o chirurgia riparativa delle valvole cardiache con bypass cardiopolmonare (CPB). I criteri di esclusione comprendevano operazioni di emergenza, chirurgia cardiaca senza CPB, età >75 anni o indice di massa corporea (BMI) ≥ 35 kg/m². Al termine dell'intervento chirurgico su ogni paziente sono stati posizionati due sensori sottocutanei, uno di tensione di ossigeno tissutale (PsqO₂) e uno di temperatura (Licox, Gesellschaft für Medizinische Sondensysteme Germania) ad una profondità di circa 0.5 cm nella ferita sternale. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere l'innesto di due generatori di ossigeno Epiflo (Ogenix Inc. USA) in stato attivo (flusso totale 6 mL/h) o inattivo (flusso=0), esattamente identici, collocati in modo da insufflare ossigeno direttamente sulla ferita sternale, ricoperti con bendaggio occlusivo e mantenuti fino al secondo giorno postoperatorio (POD). Dopo il trasferimento in Unità Intensiva Cardiologica, i pazienti sono stati ventilati meccanicamente (frazione di ossigeno inspirata, FIO₂=60%) e dopo 2 h estubati. Successivamente, sono stati trattati in cross-over con terapia inalatoria di ossigeno con FIO₂=30% e 50% (Pulmanex Hi-Ox[®] Adult Oxygen Mask, Viasys MedSystems, USA) in ordine randomizzato nei POD 1 e 2. La PsqO₂ e l'ossigeno arterioso (PaO₂) sono stati misurati 1 h dopo il ricovero in Unità Intensiva e la mattina di POD1 e 2.

Alla fine dello studio sono stati esclusi 4 pazienti per cause tecnico-sperimentali. Le caratteristiche dei pazienti, il tipo di intervento chirurgico e il trattamento perioperatorio erano simili in ogni gruppo. La terapia inalatoria con ossigeno con variazione di FIO₂ da 30% a 50% ha migliorato sia PaO₂ che PsqO₂ nella ferita sternale che sono aumentate, rispettivamente, da 99 [95% CI 85-116] a 149 [95% CI 128-173] mm Hg (p<0.001) e da 23 [95% CI 16-34] a 27 [95% CI 19-39] mm Hg (p<0.001). Al contrario, l'insufflazione locale di ossigeno non ha modificato l'ossigeno tissutale nei due gruppi (25 [95% CI 15-42] *versus* 26 [95% CI 16-42] mm Hg (p=0.88)).

L'inefficacia dell'insufflazione transdermica di ossigeno sui livelli di ossigeno tissutale nella ferita sternale è dovuta alla ridotta permeabilità della cute al gas; di conseguenza, l'aumento della tensione potrebbe verificarsi nei primi millimetri dell'epitelio, ma non in profondità (0.5 cm), a livello del sensore di misurazione. L'ossigeno somministrato per via transdermica, quindi, potrebbe essere efficace su altri tipi di ferite o impiegando flussi maggiori di gas. Al contrario la terapia inalatoria con ossigeno, come già dimostrato su ferite chirurgiche in sedi diverse, migliora la PaO₂ e la PsqO₂ anche nella ferita sternale.

In conclusione, questo primo studio clinico sulla somministrazione locale di ossigeno non ha ottenuto un riscontro positivo sugli end-point considerati; tuttavia, sarebbe interessante determinare

l'effetto dell'ossigeno transdermico anche su tempi e modalità di guarigione delle ferite sternali, visto l'alto rischio di infezione.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Ogenix Inc., National Institute of Health e Joseph Drown Foundation. La ditta Viasys MedSystems ha fornito gratuitamente le maschere Hi-Ox per la terapia inalatoria con ossigeno. Gli autori affermano che gli sponsor non hanno avuto alcun ruolo nel disegno e nella conduzione dello studio, né sulla raccolta e analisi dei dati. Gli autori dichiarano infine di non aver nessun personale interesse finanziario in questa ricerca.

Riferimento bibliografico

Bakri MH et al. Transdermal oxygen does not improve sternal wound oxygenation in patients recovering from cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 1619-26.

Gli impianti di tessuto ingegnerizzato endoteliale ed epiteliale regolano in modo differente e sinergico la riparazione delle vie aeree

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

In patologie respiratorie, quali asma e BPCO, lo squilibrio funzionale è strettamente correlato al rimodellamento delle vie aeree che crea un microambiente patologico nel quale si stabilisce un circolo vizioso di danno infiammatorio e riparazione aberrante a cui partecipano cellule endoteliali del microcircolo e cellule epiteliali. Queste ultime regolano un'ampia gamma di funzioni (ad es. il controllo dell'interfaccia liquido-gas, il reclutamento e l'attivazione di cellule proinfiammatorie, il metabolismo e la *clearance* degli xenobiotici inalati, la regolazione funzionale della muscolatura liscia) attraverso la produzione di fattori di crescita, peptidi costrittori, chemochine, citochine, molecole gassose e mediatori lipidici.

Lo studio utilizza un modello di danno delle vie aeree *in vivo* e modelli cellulari *in vitro* per verificare se il danno e la riparazione delle vie aeree sono mediati dall'epitelio e/o dalle cellule endoteliali dei vasi.

Sono state usate colture o co-culture di cellule epiteliali (EP) e cellule endoteliali (EC) usando come substrato polistirene (TCPS) o una matrice di collagene denaturato (Gelfoam- Amersham Pharmacia/Upjohn) o polistirene rivestito di collagene denaturato (DCCT). La loro funzione secretoria è stata valutata con tecnica ELISA in presenza o meno di TNF- α . Sono stati utilizzati anche fibroblasti e cellule endoteliali da cordone ombelicale umano (HUVEC), queste ultime per valutare l'effetto di cellule *matrix-embedded* sull'angiogenesi.

Nel modello *in vivo*: 29 conigli hanno subito una lesione delle vie aeree mediante *scraping* della mucosa in accordo a Y Nakasischi et al. (*Laryngoscope* 2005; 115: 1087-92). Con questo modello è possibile realizzare alterazioni morfologiche e funzionali acute e croniche. Il danno consiste, come dimostrato dall'analisi morfologica, nella denudazione dell'epitelio tracheale in più del 30% dell'area superficiale ed in un significativo assottigliamento in altre sedi. Alla lesione indotta è conseguito restringimento luminale (-17,9 \pm 4,2%), riduzione dell'area epiteliale (-22,0 \pm 5,9%), iperplasia mesenchimale (aumento dello spessore del 18,9 \pm 8,0%), deposizione di collagene, ipervascolarizzazione (+29,9 \pm 18,5%) e infiltrazione di cellule proinfiammatorie. I conigli sono stati randomizzati a: nessun trattamento (n=6), matrice priva di cellule (ME; n=7), matrice con cellule endoteliali (ME-EC; n=7), con cellule epiteliali (ME-EP; n=5) o entrambi i tipi cellulari (ME-EC/EP; n=4).

Risultati *in vitro*: i due tipi cellulari presentavano una morfologia differente in tutte e tre le matrici utilizzate. Quando co-coltivate, le cellule si presentavano in singole colonie isolate se cresciute su TCPS o se disseminate su matrice. La densità massima è stata raggiunta a 12-14 giorni. La vitalità cellulare (Test Blu Tripano) si è mantenuta, per 28 giorni, pari al 91,9 \pm 0,47% per EP, 92,6 \pm

0,33% per EC, e $91,2 \pm 0,19\%$ per EP/EC. EP ed EC, coltivate separatamente o insieme, hanno secreto differenti mediatori della riparazione delle vie aeree e fattori specifici del danno, l'attività secretoria è stata ulteriormente modulata dalla presenza della matrice. Tutte le molecole studiate sono state down-regolate in ME-EC/EP, con o senza TNF- α . In confronto a TCPS e DCCT, ME-EP ha secreto maggiori quantità di PGE₂, di GM-CSF e di TGF- α 1, mentre ME-EC ne ha secreto minori concentrazioni di PGE₂, TGF- α 1 e TGF- α 2. ME-EC ha determinato un modesto aumento della formazione di tubuli e ramificazioni, in concerto con un elevato FGF-2; inoltre, ha stimolato un modesto livello di neovascolarizzazione. L'effetto è stato maggiormente bilanciato in presenza dei due tipi cellulari, che hanno riportato la formazione di tubuli e di ramificazioni a livelli di controllo. Rispetto a TCPS e DCCT, ME-EC e ME-EC/EP hanno ridotto significativamente l'espressione di IL-8 e delle molecole solubili di adesione ICAM-1 e VCAM-1, mentre ME-EP ha prodotto livelli più alti di IL-8, ICAM-1 e VCAM-1.

Risultati *in vivo*: l'impianto di ME-EP e di ME-EC/EP ha controllato l'ostruzione luminale ed il rimodellamento delle vie aeree, l'effetto di ME-EC è stato minore. Il lume è stato preservato da ME-EC con una riduzione del $62,5\% \pm 6,5\%$ dell'ostruzione, è stato dilatato del $3,0 \pm 2,3\%$ con ME-EP e del $8,9 \pm 4,0\%$ con ME-EC/EP. L'area epiteliale è stata preservata meglio da ME-EC ($110,5 \pm 6,1\%$) o di ME-EC/EP ($120,1 \pm 9,3\%$), che da ME-EP ($105,6 \pm 10,5\%$). In nessuna delle condizioni studiate si è verificata una differenza nell'area cartilaginea. ME-EC non ha esercitato alcun effetto sul mesenchima, mentre ME-EP ha ridotto lo spessore dell'epitelio del $40,0 \pm 1,8\%$; l'iperplasia è stata virtualmente eliminata da ME-EC/EP. L'ipervascolarizzazione si è ridotta del $64,9 \pm 4,4\%$ con ME-EP ed è tornata relativamente normale con ME-EC/EP. ME non ha migliorato nessuno di questi parametri. L'incidenza di stridore, a 9 giorni dal danno, è stata del 17% negli animali senza impianto, del 71% in presenza di ME e del 29% con ME-EC, mentre non è stato registrato nessun segno di stridore nei conigli randomizzati a ME-EP o ME-EC/EP

In conclusione, gli impianti di tessuti ingegnerizzati epiteliali ed endoteliali promuovono, in modo selettivo e sinergico, la riparazione delle vie aeree conseguente ad una lesione controllata e quantificabile, regolando il biochimismo del microambiente respiratorio.

Dai risultati ottenuti emerge che le EP che agiscono come biosensori locali e cellule secretorie altamente specializzate limitano il danno tissutale e l'iperplasia mesenchimale, e le EC (compresi i vasi nutritizi) preservano l'epitelio e la perfusione del tessuto danneggiato. Ognuno di questi effetti è potenziato in presenza del tipo cellulare complementare e la riparazione complessiva è ottimale in presenza di entrambi tipi cellulari.

Secondo gli autori, nel danno vascolare l'impianto di EC consente la riparazione vascolare attraverso il ripristino di due unità regolatorie: l'endotelio vascolare come epitelio e le EC nelle arterie dei *vasa vasorum*. Le vie aeree, così come gli altri organi tubulari, richiedono la funzione intatta sia delle loro EP che delle EC per ottenere lo stesso grado di riparazione. Comunque, in nessun caso il ripristino finale di una ordinata architettura è necessario in assoluto per la guarigione.

Riferimento bibliografico

Zani BG et al. Tissue-engineered endothelial and epithelial implants differentially and synergistically regulate airway repair. PNAS 2008; 105: 7046-51.

Cateterizzazione venosa femorale vs giugulare e rischio di eventi nosocomiali in adulti che richiedono terapia acuta sostitutiva renale – CATHEDIA study

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La cateterizzazione venosa femorale, giugulare o nella succlavia, è abitualmente praticata nelle terapie intensive, ma determina un aumento della morbilità, mortalità e dei costi per le

complicazioni meccaniche, infettive e trombotiche. La succlavia, spesso sito di prima scelta, è meno adatto per i cateteri più larghi, come i cateteri temporanei non cuffiati per la dialisi.

La scelta tra l'accesso giugulare e femorale in pazienti allettati, in condizioni critiche, è oggetto di dibattito ed è dettata più da preferenze che da decisioni basate sulle evidenze.

La maggior parte degli studi sui cateteri per la dialisi acuta sono condotti su pazienti ambulatoriali, con patologie renali allo stadio terminale, che iniziano la dialisi cronica.

In questo contesto, la *National foundation of kidney disease outcome and quality initiative guideline* suggerisce di usare cateteri per dialisi non cuffiati, non tunnellizzati, per non più di 3 settimane per l'accesso giugulare e non più di 5 giorni per l'accesso femorale. Poiché i pazienti cronici differiscono dai pazienti critici, è da stabilire se queste raccomandazioni possano essere estrapolate in soggetti gravemente ammalati.

L'obiettivo dello studio è confrontare la frequenza di colonizzazione dei cateteri alla rimozione tra l'accesso femorale e giugulare in pazienti ricoverati in terapia intensiva che necessitino di terapia sostitutiva renale (RRT).

Si tratta di uno studio prospettico randomizzato, multicentrico, in cieco per il valutatore, a gruppi paralleli, condotto in Francia tra maggio 2004 e maggio 2007.

I pazienti eleggibili erano adulti (≥ 18 anni) in condizioni critiche che richiedevano RRT, che andavano incontro alla prima cateterizzazione venosa e senza controindicazioni per l'accesso sia femorale che giugulare; sono stati esclusi pazienti con coagulopatie, BMI >45 , infezioni cutanee locali, insufficienza renale cronica con fistola artero-venosa, patologie toraciche con pericolo di vita, pazienti con un solo sito accessibile. Operatori eleggibili erano medici con esperienza di almeno 50 inserimenti di catetere con successo in entrambi i siti.

I pazienti sono stati randomizzati nei gruppi catetere femorale (n=370) e catetere giugulare (n=366), stratificati per centro e tipo di RRT.

I principali *outcome* sono stati le frequenze di complicanze infettive, definite come colonizzazione del catetere alla rimozione (*end point* primario) e di infezioni ematiche catetere-correlate (*end point* secondario). Altri *end point* sono stati la frequenza delle complicazioni nell'inserimento del catetere e di eventi trombotici.

La colonizzazione del catetere era definita come colture con almeno 10^3 CFU/ml all'estremità del catetere. Le infezioni ematiche correlate al catetere sono state definite come colonizzazione del catetere più almeno 1 emocoltura positiva alle stesse specie con la medesima sensibilità agli antibiotici entro 48 ore dalla rimozione del catetere, senza nessun'altra causa di sepsi. Complicanze trombotiche sono state diagnosticate mediante ecografia effettuata entro 4 giorni dalla rimozione del catetere in 2 centri partecipanti.

Le caratteristiche dei pazienti e dei cateteri, inclusa la durata della cateterizzazione, erano simili nei due gruppi (femorale: 64,5 anni, maschi 247 (66,8%), durata cateterizzazione 6,2 giorni; giugulare: 65,3 anni, maschi 247(67,5%), durata cateterizzazione 6,9 giorni).

I cateteri giugulari erano più difficili da inserire, con tempi di inserimento maggiori; è stata osservata, inoltre, una maggiore frequenza di ematomi (13/366 pazienti - 3,6% - vs 4/370 pazienti - 1,1%; $p=0,03$). In questo gruppo, 2 pazienti hanno avuto una sofferenza respiratoria severa per cui è stata necessaria l'intubazione; per un paziente, ricoverato per shock cardiogeno dopo arresto cardiaco, si è dovuto ricorrere a rimozione chirurgica in seguito a inserimento del catetere nella carotide. Un paziente con catetere femorale, ricoverato per shock settico, ha avuto un'occlusione arteriosa, con ischemia della gamba che ha richiesto l'amputazione; l'ecografia ha evidenziato una fistola artero-venosa causata dall'inserimento del catetere, che ha occluso l'arteria.

La colonizzazione è avvenuta in 84 su 324 pazienti (25,9%; incidenza 40,8 per 1000 cateteri/die) con catetere femorale e in 78 su 313 (24,9%; incidenza 35,7 per 1000 cateteri/die) con catetere giugulare. Sono stati identificati prevalentemente batteri Gram-positivi nel sito giugulare ($p = 0,04$) e Gram-negativi nel sito femorale ($p=0,03$).

La cateterizzazione giugulare ha aumentato significativamente il rischio di colonizzazione del catetere in pazienti con BMI <24,2 e lo ha ridotto in pazienti con BMI >28,4.

Infezioni ematiche catetere-correlate si sono verificate in 3 pazienti con catetere femorale (0,9%) e in 5 con catetere giugulare (1,6%); la differenza non era statisticamente significativa.

La trombosi venosa profonda è stata diagnosticata in 2 pazienti (0,5%) con catetere femorale e in 2 (0,5%) con catetere giugulare.

Questo studio non ha evidenziato nessun beneficio della cateterizzazione giugulare rispetto alla femorale nel ridurre il rischio di complicanze nosocomiali in pazienti critici che richiedono accesso venoso per RRT acuta.

L'accesso giugulare non sembra ridurre il rischio di infezioni rispetto all'accesso femorale, se non in pazienti adulti con BMI elevato, ed è associato ad un più alto rischio di ematoma.

Riferimento bibliografico

Parietti JJ et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy JAMA 2008, 299: 2413-22.

Reazioni avverse cutanee da filler per i tessuti molli: una revisione delle caratteristiche istologiche

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

I filler per i tessuti molli, impiegati per procedure cosmetiche e di ricostruzione, sono classificati in agenti biodegradabili e non, in base alla capacità degli enzimi di metabolizzare questi prodotti. Le reazioni avverse cutanee ad essi associate possono essere immediate (entro giorni) o ritardate (settimane-anni). Queste ultime comprendono le reazioni granulomatose che si presentano come papule, noduli o placche. Sebbene le reazioni avverse siano spesso correlate al filler stesso, sia la procedura che la concentrazione del prodotto, compresa la presenza di impurezze, possono influenzare il grado di risposta.

La patogenesi delle reazioni correlate ai filler non è del tutto chiarita, ma si ritiene che siano le infezioni a scatenare il processo. Pertanto, è importante che i dermatologi ed i dermatologi siano a conoscenza dell'ampio spettro di aspetti istologici che risultano dalle reazioni avverse ai diversi filler in commercio.

I prodotti biodegradabili sono assorbiti in seguito ad iniezione cutanea. Gli effetti clinici di solito sono di breve durata (2-18 mesi). Per tale motivo, in genere le reazioni granulomatose non si verificano con l'uso di questi prodotti.

Il grasso autologo si ottiene per liposuzione o dissezione del grasso dal donatore stesso, ad esempio dalla coscia. Viene iniettato nel sottocute per la correzione della lipoatrofia sottocutanea, per le rughe del viso e per aumentare il volume delle labbra o del volto senescente. Le reazioni avverse cutanee immediate comprendono le infezioni e l'occlusione vascolare dopo iniezione intra-arteriosa; quelle ritardate sono ipertrofia della zona trapiantata dopo aumento di peso, formazione di lipomi e pseudocisti liponecrotiche, ma non reazioni granulomatose. La biopsia escissionale a seguito di ipertrofia mostra tessuto adiposo maturo incapsulato da leucociti.

La tecnica del trapianto derma-grasso consiste nel trapianto autologo di derma e sottocute. Non sono stati rilevati report di esami istologici di reazioni avverse in seguito a questa procedura. Tuttavia, una biopsia cutanea di routine a 3,5 mesi dalla procedura ha mostrato la presenza di tessuto adiposo e connettivo vascolarizzato associato a lieve infiltrazione linfocitaria; dopo 11 mesi, il tessuto trapiantato risultava completamente integrato (Niechajev I. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1173-83).

Il collagene bovino è un filler costituito per il 95% da collagene di tipo I e per il 5% di tipo III; è simile alla composizione del derma umano. I prodotti a base di collagene bovino sono approvati dalla FDA. Possono essere iniettati nel derma superficiale oppure più profondamente. Sono utilizzati per la correzione di rughe superficiali o profonde e per le cicatrici dell'acne.

Le complicanze a livello cutaneo sono rappresentate da infezioni, formazione di cisti, occlusione vascolare in seguito ad iniezione diretta in un vaso, infiammazione non specifica, reazioni di ipersensibilità di tipo I e noduli granulomatosi. All'esame istologico, l'impianto di collagene bovino si presenta come isole irregolari di varia dimensione nel derma profondo; può migrare nel sottocute. I due pattern istologici sono rappresentati dall'infiammazione cutanea non specifica e dalla reazione granulomatosa. La prima si presenta come infiltrato mononucleare perivascolare con infiltrazione di neutrofili, linfociti, istiociti ed eosinofili, che si correla ad un quadro clinico di edema eritematoso ricorrente nel sito di iniezione del filler. La reazione granulomatosa si manifesta come reazione da corpo estraneo a cellule giganti.

Endoplast 50, costituito da peptidi di elastina bovina solubilizzati e collagene, non è approvato dall'FDA come filler negli Stati Uniti, ma è disponibile in Europa. Viene iniettato nel derma per la correzione di rughe facciali. Non sono noti report che descrivono le caratteristiche istologiche di reazioni avverse a questo prodotto.

Anche per il collagene porcino, utilizzato per le rughe facciali, ma non approvato dall'FDA, non sono stati riportati casi di reazioni avverse con descrizione istologica.

Il collagene umano comprende collagene autologo e fibroblasti, così come collagene allogeneico bioingegnerizzato e matrice dermica umana. Viene utilizzato per varie indicazioni, tra cui la correzione delle rughe superficiali e profonde, per aumentare il volume delle labbra e per le cicatrici dell'acne. Le segnalazioni che descrivono le caratteristiche istologiche di reazioni avverse sono limitate. Alcuni autori (*Moody BR, Sengelmann RD. Dermatol Surg 2000; 26: 936-8*) hanno riportato il caso di una donna che ha sviluppato un nodulo eritematoso nel sito di iniezione di una dose test. La biopsia escissionale ha evidenziato la presenza di collagene amorfo, distinto dal collagene nativo, con una reazione da corpo estraneo a cellule giganti.

L'acido ialuronico, presente nella matrice extracellulare del tessuto connettivo, nel liquido sinoviale e in altri tessuti umani, viene utilizzato per la correzione delle rughe facciali, di pieghe naso-labiali e per aumentare il volume. Clinicamente le reazioni avverse associate a questo prodotto comprendono ecchimosi, eritema, gonfiore intermittente, prurito e noduli. È stato riportato un caso di scleromixedema generalizzato 9 mesi dopo l'iniezione di acido ialuronico. In alcuni casi l'istologia delle reazioni avverse è stata descritta come reazione da corpo estraneo a cellule giganti, con macrofagi, eosinofili e neutrofili che circondano l'acido ialuronico amorfo extracellulare isolato.

L'acido poli-L-lattico è un polimero di monomeri di acido lattico, autorizzato dall'FDA nella lipoatrofia associata ad HIV; in Europa è utilizzato per la stessa indicazione ma anche per la correzione delle rughe. Sono state riportate reazioni granulomatose.

Il calcio idrossiapatite viene utilizzato per correggere le rughe nasolabiali e per la lipoatrofia associata ad HIV, ma anche per l'insufficienza delle corde vocali, per difetti orali e maxillofacciali. Viene iniettato nel derma profondo, dove le microsfele biodegradabili sono in grado di sostenere la crescita dei fibroblasti e la conseguente deposizione di collagene.

Le reazioni avverse cutanee riportate sono rappresentate da ecchimosi, edema e noduli granulomatosi.

Non sono state riportate le caratteristiche istologiche delle reazioni avverse da perle di destrano sospese in acido ialuronico.

I prodotti non degradabili, cioè non metabolizzati per via enzimatica, persistono nei tessuti; poichè il loro effetto clinico è prolungato, le reazioni avverse cutanee sono più frequenti.

La paraffina è stata utilizzata nel trattamento dell'alopecia maschile. Talvolta può essere erroneamente impiegata per aumentare il volume di seno, pene, polpacci e glutei. Il suo impiego è stato associato a insorgenza di placche, noduli, ulcere o necrosi che spesso si manifestano dopo diversi anni. Risultati simili si verificano in seguito ad iniezione di materiale oleoso di struttura chimica simile (es. vaselina e vitamina E).

La reazione istologica è caratterizzata da paraffinomi o lipogranuloma sclerosante. Di solito compaiono spazi pseudocistici di dimensione variabile con reazioni da corpo estraneo e fibrosi. Raramente si può sviluppare un carcinoma a cellule squamose nella sede del paraffinoma e coinvolgimento extracutaneo di linfonodi e polmoni, probabilmente per diffusione linfatica o ematica.

Il silicone inizialmente è stato utilizzato per aumentare il volume dei tessuti molli. Tuttavia, l'aumentata incidenza di segnalazioni di reazioni avverse, forse per la presenza di contaminanti, ha portato a bandire questi prodotti negli USA. Di recente, l'FDA ha autorizzato alcuni studi limitati su diversi tipi di silicone iniettabile per la correzione delle pieghe naso-labiali, della depressione zigomatica e per la lipoatrofia da HIV. Clinicamente, le reazioni avverse si presentano come noduli sottocutanei, mentre istologicamente è stato osservato un infiltrato granulomatoso epitelioido diffuso, con corpi asteroidi che coinvolgono il derma e/o il sottocute.

Spazi pseudocistici sono presenti dentro e intorno alle cellule giganti polinucleate e agli istiociti. Questa reazione (descritta come “simile al formaggio svizzero”) può mimare un liposarcoma. La reazione granulomatosa può essere osservata in una sede distante da quella di iniezione, a causa della migrazione del filler.

La sospensione di polivinilpirrolidone-silicone viene iniettata per la correzione delle rughe facciali. Clinicamente le reazioni avverse si presentano come indurimenti o noduli nel sito di iniezione. Istologicamente si presenta con spazi cistici extracellulari dispersi in uno stroma sclerotico che occasionalmente si estende nel sottocute.

Le microsfere di polimetilmetacrilato e collagene bovino sono utilizzate per la correzione delle rughe facciali, dei difetti sottocutanei e per aumentare il volume del mento. Vengono iniettate a livello del margine derma/sottocute. Le reazioni avverse cutanee sembrano dovute alla presenza di impurezze e comprendono nodulo infiltrante che si presenta dopo mesi o anni dall'iniezione dei filler. All'esame istologico si evidenzia un granuloma nodulare o diffuso con spazi cistici, distribuiti singolarmente e a piccoli gruppi in uno stroma sclerotico nel derma e nel sottocute.

L'uso di microsfere di polimetilmetacrilato sospese in carbossigluconato non è approvato dall'FDA, ma è diffuso in Sud America per la correzione delle rughe facciali, delle cicatrici dell'acne e dell'emiatrofia facciale. Le reazioni avverse si possono presentare come noduli infiltranti dopo mesi o anni dalla procedura. All'esame istologico le lesioni si mostrano come infiltrati focali o diffusi di cellule giganti e istiociti nel derma e nel sottocute. Si possono osservare spazi cistici di dimensione variabile.

Le particelle di idrogel acrilico sospese in acido ialuronico vengono iniettate nel derma profondo per correggere le rughe e per aumentare il volume. Il rischio di reazioni avverse è raro e in genere si manifesta 6 mesi dopo la procedura. Si tratta di solito di noduli facciali che istologicamente si presentano come granulomi e piccoli spazi cistici nel derma e nel sottocute.

Il gel di poliacrilamide è iniettato nel sottocute ed è utilizzato per aumentare il volume e per correggere le rughe facciali. Clinicamente le reazioni avverse si presentano come eritema e edema nel del sito di iniezione. È stata riportata la presenza di noduli granulomatosi a livello della bocca pochi mesi dopo la procedura per la correzione di pieghe naso-labiali. Istologicamente di solito si evidenzia una reazione granulomatosa da corpo estraneo che circonda materiale basofilo.

Le microsfele di polivinilidrossido sospeso in poliacrilamide vengono utilizzate per aumentare il volume delle labbra. Vengono iniettate nel derma e nel sottocute. Non ci sono dati sui risultati di esami istologici di reazioni avverse a questo prodotto.

Il politetrafluoroetilene è stato utilizzato per aumentare il volume in sede facciale e anche per la rinoplastica. Le segnalazioni presenti in letteratura sono limitate. È stato pubblicato il caso di una donna che ha sviluppato cellulite nasale in seguito a rinoplastica. L'istologia mostrava materiale estraneo, compatibile con il prodotto iniettato, con un infiltrato infiammatorio intorno costituito da linfociti e cellule giganti polinucleate.

L'e-politetrafluoroetilene di recente è stato utilizzato per la correzione di pieghe nasolabiali e per aumentare il volume delle labbra. Viene iniettato sotto il derma a livello della giunzione con il sottocute e persiste in quanto non degradabile. Clinicamente, le reazioni avverse comprendono la formazione di fistole, estrusione dell'impianto, infezioni, indurimento/formazione di granulomi e persino migrazione dell'impianto. All'istologia si evidenzia una reazione granulomatosa.

Il copolimero di poliossietilene e poliossipropilene con sali minerali, aminoacidi e vitamine è un liquido che una volta iniettato diventa un impianto gel. Non è approvato negli Stati Uniti, ma è disponibile in Europa. In letteratura esistono limitate informazioni relative a questo prodotto, sebbene alcune segnalazioni riportino lipoatrofia.

I risultati della revisione suggeriscono che i filler biodegradabili per i tessuti molli determinano reazioni avverse cutanee immediate e a breve termine, come infezioni, reazioni di ipersensibilità di tipo I e raramente reazioni granulomatose.

I filler non biodegradabili, che persistono più a lungo nel sito di iniezione, causano reazioni più prolungate, come le reazioni granulomatose. Tutti i medici dovrebbero essere a conoscenza delle caratteristiche istologiche associate all'ampio range di filler per i tessuti molli utilizzati nel mondo.

Riferimento bibliografico

Dadzie OE et al. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers--a review of the histological features. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 536-48.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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 (sif@unito.it), 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/farmaci/info_farmaci.php, 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

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.