

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Rischio di grave aritmia ventricolare e di morte cardiaca improvvisa in una coorte di utilizzatori di domperidone: uno studio caso-controllo nested**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/98869> 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 64 del 01.09.2010**

---

**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**

- Effetti degli integratori di calcio sul rischio di infarto del miocardio e di eventi cardiovascolari: i risultati di una metanalisi
- Colesterolo HDL e rischio residuo di un primo evento cardiovascolare dopo trattamento con una statina ad elevata potenza: un'analisi dello studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)
- Rischio di grave aritmia ventricolare e di morte cardiaca improvvisa in una coorte di utilizzatori di domperidone: uno studio caso-controllo nested
- Eventi suicidari in pazienti trattati con antiepilettici
- Polmonite postoperatoria in pazienti anziani trattati con farmaci acido-soppressori (acid-suppressants): un'analisi di coorte retrospettiva
- Esposizione a bifosfonati per via orale e rischio di cancro esofageo
- Terapia farmacologica dell'infarto miocardico con sovraslivellamento del tratto ST in pazienti con un primo episodio infartuale: i dati dello Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA)
- L'assunzione di acido folico diminuisce il rischio di spina bifida dopo l'esposizione in utero ad acido valproico?

**Dispositivi medici in evidenza**

- Performance dei dispositivi per la crioterapia utilizzando nitrossido e anidride carbonica
- Ulcere da pressione correlate a dispositivi medici in pazienti ospedalizzati
- Studio cross-sectional sull'attuale impiego dell'infusione intraossea nei Dipartimenti di Emergenza in Danimarca

**Effetti degli integratori di calcio sul rischio di infarto del miocardio e di eventi cardiovascolari: i risultati di una metanalisi**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

L'osteoporosi è una causa maggiore di morbilità e mortalità tra i pazienti anziani; fra le terapie esistenti, gli integratori di calcio riducono marginalmente il rischio di fratture e la maggior parte delle linee guida raccomanda un adeguato apporto di calcio sia per la prevenzione che per il trattamento dell'osteoporosi.

Studi precedenti hanno suggerito che l'assunzione di elevate quantità di calcio possa avere effetti protettivi nei confronti di eventi cardiovascolari, mentre nei pazienti affetti da insufficienza renale accelera la calcificazione vascolare ed aumenta la mortalità; inoltre, un RCT della durata di 5 anni (Reid JR et al. *Am J Med* 2006;119:777-85; Bolland MJ et al. *BMJ* 2008;336:262-6) condotto su pazienti anziane senza comorbidità, ha riportato un possibile aumento del tasso di infarto del miocardio ed eventi cardiovascolari nelle donne randomizzate all'integrazione con calcio.

Il presente lavoro è una metanalisi di RCT volta a valutare se gli integratori di calcio aumentano il rischio di eventi cardiovascolari.

E' stata effettuata una ricerca senza restrizioni di lingua (1966-marzo 2010) su Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, bibliografia delle metanalisi sugli integratori di calcio (1990-2007) e 2 registri di trial clinici (ClinicalTrials.gov ed Australian New Zealand Clinical Trials Registry).

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo con >100 pazienti, di durata non inferiore ad un anno, somministrazione di calcio elementare a dosi  $\geq 500$  mg/die; età media al basale dei partecipanti >40 anni; partecipanti di entrambi i sessi.

Sono stati esclusi gli studi in cui l'associazione di calcio e vitamina D era confrontata con placebo (poiché i supplementi di vitamina D sono stati associati a diminuzione della mortalità, sono stati considerati ammissibili gli studi in cui la vitamina D è stata somministrata sia al gruppo di intervento sia al controllo), gli studi in cui è stato somministrato il calcio sotto forma di modifiche dietetiche o di un complesso nutrizionale ed i trial in cui la maggioranza dei partecipanti era affetta da una malattia sistemica importante diversa dall'osteoporosi.

Dei 190 report identificati dalla ricerca iniziale, ne sono stati considerati per l'analisi 15, di cui 13 hanno confrontato gli integratori di calcio con placebo, uno ha confrontato calcio con placebo e calcio+vitamina D con vitamina D ed un altro studio ha confrontato calcio+alendronato con alendronato.

L'end point primario era dato dal tempo per l'insorgenza del primo episodio di infarto del miocardio o stroke e dal tempo per l'insorgenza di un end point composito di infarto miocardico, stroke o morte improvvisa.

L'end point secondario era la mortalità per tutte le cause.

Cinque studi avevano dati patient-level (8.151 soggetti, follow-up mediano 3,6 anni) e 11 avevano dati trial-level (11.921 soggetti; durata media 4 anni).

#### Risultati dell'analisi patient-level

In totale, 143 soggetti randomizzati a ricevere calcio hanno avuto un infarto durante il follow-up rispetto ai 111 assegnati al gruppo placebo. Il rischio di infarto miocardico incidente nei pazienti del gruppo calcio era aumentato del 31% (HR 1,31; IC 95% 1,02 – 1,67;  $p=0,035$ ).

Durante il follow-up, 167 persone del gruppo calcio e 143 assegnate a placebo hanno avuto uno stroke (1,20; 0,96-1,50;  $p=0,11$ ), mentre in 293 persone assegnate al calcio e 254 assegnate al placebo si è verificato l'end point composito di infarto miocardico, stroke o morte improvvisa (1,18;

1,00-1,39;  $p=0,057$ ); 519 persone assegnate al calcio e 487 assegnate al placebo sono decedute (1,09; 0,96-1,23,  $p=0,18$ ).

Il number needed to treat (NNT) con il calcio per 5 anni per causare un evento incidente era: 69 per l'infarto miocardico, 100 per lo stroke, 61 per l'end point composito di infarto miocardico, stroke o morte improvvisa e 77 per il decesso.

Eventi cardiovascolari ricorrenti tendevano ad essere più comuni nelle persone assegnate al calcio. Confrontando i pazienti randomizzati a calcio con quelli assegnati a placebo, 19 versus 13 hanno avuto più di un infarto miocardico ( $p=0,38$ ), 21 versus 13 hanno avuto più di uno stroke ( $p=0,23$ ) e 59 versus 32 hanno avuto più di un infarto miocardico, stroke o morte improvvisa ( $p=0,006$ ).

Per stimare l'effetto del calcio sul numero totale di eventi è stato utilizzato il modello di regressione di Poisson. Nel complesso, 164 infarti del miocardio si sono verificati nei pazienti del gruppo trattato con calcio rispetto ai 125 del gruppo placebo (RR 1,32; 1,02-1,71,  $p=0,032$ ); lo stroke si è verificato in 190 pazienti del gruppo calcio versus 156 del gruppo placebo (1,24; 0,99-1,56;  $p=0,07$ ).

#### Risultati dell'analisi trial-level

L'assegnazione al trattamento con calcio è stata associata ad un aumento del rischio per infarto miocardico (RR 1,27; 1,01-1,59,  $p=0,038$ ), ma non di stroke, dell'end point composito o di morte.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) sono stati esclusi gli studi in cui si confrontava l'associazione calcio+vitamina D rispetto a placebo, quindi i risultati ottenuti non si applicano agli integratori che contengono questa associazione; 2) nessuno dei trial considerati aveva come end point primari outcome cardiovascolari ed i dati relativi ad eventi cardiovascolari non sono stati raccolti in modo standardizzato; 3) solo in 2 trial i dati sono stati valutati in cieco; 4) in 7 trial vi erano dati incompleti o mancanti sugli esiti cardiovascolari (circa il 15% del totale dei partecipanti), tuttavia, le piccole dimensioni di questi studi e la coerenza dei risultati degli altri 8 studi, più ampi, suggeriscono che i dati mancanti non siano tali da poter incidere significativamente sui risultati.

Gli studi inseriti in questa metanalisi suggeriscono che l'assunzione di calcio non associato a vitamina D è correlata ad un aumento dell'incidenza di infarto.

Sebbene l'aumento del rischio sia modesto, dato l'impiego diffuso di integratori di calcio, anche un piccolo incremento del rischio cardiovascolare potrebbe tradursi in un elevato impatto di malattia nella popolazione.

Gli effetti negativi degli integratori di calcio, uniti ad un possibile effetto avverso sulle fratture d'anca e alla modesta efficacia complessiva nella riduzione delle fratture (circa il 10%), suggeriscono la necessità di una rivalutazione del loro ruolo nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi.

L'editoriale di accompagnamento alla metanalisi, oltre ad interrogarsi sul perché gli integratori a base di calcio possano aumentare il rischio cardiovascolare, formulando diverse ipotesi (dall'accumulo di calcio nella parete delle arterie, che però comporterebbe un aumento del rischio a distanza di molti anni, alla possibilità che l'aumento del rischio di infarto miocardico potrebbe non essere un vero effetto del calcio), sottolinea che, sulla base delle limitate evidenze disponibili, i pazienti con osteoporosi in genere non dovrebbero essere trattati con integratori di calcio, da solo o in associazione a vitamina D, senza un trattamento efficace per l'osteoporosi. Sono comunque necessari ulteriori approfondimenti in merito.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dall'Health Research Council of New Zealand e dalla University of Auckland School of Medicine Foundation; alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche che potrebbero avere conflitti d'interesse nel presente lavoro.

**Parole chiave:** calcio-integratori, eventi cardiovascolari, metanalisi.

**Riferimenti bibliografici**

Bolland MJ et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.

Cleland JG et al. Calcium supplements in people with osteoporosis. *BMJ* 2010;341:c3856. doi: 10.1136/bmj.c3856.

**Colesterolo HDL e rischio residuo di un primo evento cardiovascolare dopo trattamento con una statina ad elevata potenza: un'analisi dello studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Studi randomizzati sulla terapia con statine sono stati coerenti nel dimostrare riduzioni significative dell'incidenza di infarto del miocardio, stroke e morte vascolare sia in prevenzione primaria che secondaria. Tuttavia, in tutti gli studi, tra i pazienti in trattamento attivo è stata osservata la permanenza di un rischio vascolare residuo. Questo rischio residuo potrebbe essere spiegato in parte dal fatto che molti soggetti, dopo una terapia con statine, presentano basse concentrazioni di colesterolo HDL.

L'analisi oggetto di questo lavoro, su una coorte dello studio JUPITER (*Ridker PM et al. N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207; *vedi Il Trial clinico del mese, Novembre 2008 in [http://www.sifweb.org/ricerca/sif\\_trial\\_clinico\\_nov08.php](http://www.sifweb.org/ricerca/sif_trial_clinico_nov08.php)*), ha valutato, in un setting di soggetti in prevenzione primaria, se il rischio residuo dopo l'inizio di una terapia con statine ad alte dosi, rispetto a placebo, fosse correlato alle concentrazioni di colesterolo HDL rilevate al basale o durante il trattamento.

Lo JUPITER, studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, era stato disegnato per valutare se rosuvastatina 20 mg/die riduceva il tasso di un primo evento cardiovascolare rispetto a placebo in 17.802 soggetti di entrambi i sessi, apparentemente sani, con livelli di LDL <3,37 mmol/l ed ad alto rischio di eventi vascolari definito da valori di proteina C reattiva ad elevata sensibilità  $\geq 2$  mg/l.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da diabete o con precedenti patologie cardiovascolari. L'analisi è stata effettuata nell'ambito dell'end point primario predefinito dello JUPITER ossia il verificarsi di un primo infarto del miocardio e di stroke non fatali, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa o morte cardiovascolare.

Dato che il maggiore effetto delle statine su colesterolo LDL, HDL e apolipoproteina A1 diventa evidente entro 6-8 settimane, è stato stabilito a priori di includere nell'analisi principale tutti gli eventi post-randomizzazione piuttosto che restringere l'osservazione a quelli che si verificavano in seguito ad un cut-off temporale specifico.

All'ingresso nello studio, la popolazione è stata suddivisa in quartili sulla base della concentrazione di HDL. I soggetti che durante il trattamento presentavano elevati livelli di HDL avevano anche alte concentrazioni di apolipoproteina A1 e bassi livelli di trigliceridi.

Tra i trattati con rosuvastatina, le concentrazioni di HDL mediane rilevate durante la terapia sono aumentate di 0,052 mmol/l (4%) rispetto al placebo (p=0,001).

Nel gruppo randomizzato a placebo (n=8.901), l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori diminuiva sequenzialmente in funzione dei quartili con i livelli più elevati di HDL al basale (quartile più elevato verso più basso HR 0,54; IC 95% 0,35-0,83; p=0,0039) e durante la terapia (HR 0,55; 0,35-0,87; p=0,0047). All'ingresso nello studio, il quartile con i valori più elevati di HDL nel braccio placebo presentava un rischio relativo del 46% più basso di sviluppare eventi vascolari rispetto al quartile con livelli di HDL inferiori.

Tra i pazienti trattati con rosuvastatina (n=8.900), invece, la correlazione tra le concentrazioni di HDL basali (HR 1,12; 0,62-2,03; p=0,82) o rilevate durante la terapia (HR 1,03; 0,57-1,87; p=0,97) e rischio vascolare era notevolmente attenuata e non più significativa.

Lo stesso è stato osservato anche per le concentrazioni di apolipoproteina A1 al basale e durante il trattamento che nel braccio placebo, ma non in quello trattato con rosuvastatina, erano fortemente associate, in modo inverso, al verificarsi di un primo evento vascolare.

Sebbene la misurazione della concentrazione di colesterolo HDL sia utile per la valutazione del rischio cardiovascolare iniziale, i livelli di HDL non sono predittivi di un rischio vascolare residuo in pazienti con valori molto bassi di colesterolo LDL trattati con una statina ad elevata potenza.

I risultati dello studio, quindi, hanno rilevato che, anche se nella popolazione generale il colesterolo HDL è inversamente correlato al rischio cardiovascolare, il suo valore come biomarker importante di rischio rilevato in seguito alla riduzione dei livelli di LDL grazie ad una terapia con statine ad alte dosi non è stato pienamente compreso.

Tra i punti di forza dell'analisi va evidenziata l'eliminazione di potenziati covariate che avrebbero potuto influenzare i risultati (es. sesso femminile e diabete). Tra i limiti, invece, l'aver escluso i pazienti diabetici e avere arruolato solo soggetti con livelli di LDL <3,37 mmol/l e di proteina C reattiva ad elevata sensibilità  $\geq 2$  mg/l, fattori che hanno precluso la possibilità di produrre esiti generalizzabili ad altre popolazioni.

Il commento che accompagna questa analisi post-hoc dello studio JUPITER evidenzia che gli esiti cui si è giunti sono confermati da uno studio precedente (*Ray KK et al, for the TIMI Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 424-30*) sulla terapia con statine ad alte dosi nel quale è stata messa in dubbio la correlazione tra colesterolo HDL e rischio cardiovascolare in soggetti con coronaropatia stabile e con sindrome coronarica acuta.

Rimane, comunque, poco chiaro il motivo per cui le concentrazioni di colesterolo HDL non siano risultate predittive del rischio cardiovascolare in corrispondenza di livelli molto bassi di LDL. Forse in questo target di soggetti la correlazione tra livelli di HDL e rischio cardiovascolare è di entità minore.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Astra Zeneca, ditta produttrice di rosuvastatina. Gli autori dell'editoriale non riportano alcun conflitto di interesse.

**Parole chiave:** rosuvastatina, prevenzione primaria cardiovascolare, analisi post-hoc studio JUPITER.

#### Riferimenti bibliografici

Ridker PM et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010; 376: 333-39.

Hausenloy DJ et al. Dissociating HDL cholesterol from cardiovascular risk. *Lancet* 2010; 376: 305-06.

#### Rischio di grave aritmia ventricolare e di morte cardiaca improvvisa in una coorte di utilizzatori di domperidone: uno studio caso-controllo nested

A cura del Dott. Gianluca Miglio

I risultati di due studi caso-controllo (*Straus et al, Eur. Heart. J. 2005; 26: 2007-12; De Bruin et al, Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 63: 216-23*) e le informazioni derivanti dalle segnalazioni spontanee hanno fatto nascere preoccupazioni sulla cardiotoxicità della terapia orale con domperidone.

Questo studio, di tipo caso-controllo nested, ha valutato, in un'ampia popolazione della quale erano disponibili dettagliate informazioni cliniche, il rischio di grave aritmia ventricolare (GAV)/morte cardiaca improvvisa (MCI) associato all'uso di domperidone versus quello associato all'uso di inibitori della pompa protonica (IPP; esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo, considerati per l'analisi in modo raggruppato) o al non uso di questi farmaci.

Sono stati considerati eligibili i residenti in Saskatchewan (una provincia canadese) con almeno una dispensazione di domperidone o di un IPP tra il 1° gennaio 1990 e il 31 dicembre 2005.

Sono stati esclusi gli individui con diagnosi di cancro, tranne quelli con cancro della cute diverso dal melanoma o in situ della cervice.

I 365 giorni precedenti la data della prima dispensazione sono stati considerati come periodo base, mentre il tempo-persona si è protratto fino alla sospensione del trattamento (prima della conclusione dello studio), alla data della diagnosi di cancro, quella del verificarsi degli *outcome* in studio, della morte o il 31 dicembre 2005.

La GVA è stata definita come una aritmia ventricolare idiopatica (torsione di punta, tachicardia ventricolare o fibrillazione/flutter ventricolare) fatale o non fatale che ha richiesto il ricovero o è stata confermata da un cardiologo. I casi potenziali, identificati dai codici specifici di diagnosi, sono stati revisionati in cieco da un cardiologo, confermati in accordo alle linee guida internazionali e classificati come: definiti, probabili, possibili o non-casi. Quelli definiti, probabili e possibili sono stati considerati nell'analisi.

La MCI è stata indicata come la morte naturale di un individuo in condizioni mediche stabili nelle 24 h precedenti per un inaspettato arresto circolatorio.

Tenendo conto della data indice, dell'età, del sesso e dell'eventuale presenza di diabete, i casi confermati sono stati confrontati con fino a 4 controlli. L'esposizione al domperidone e/o agli IPP è stata definita come: attuale (l'ultima dispensazione è avvenuta entro 37 giorni dalla data indice); passata (la dispensazione è avvenuta nei 365 giorni precedenti la data indice, ma prima degli ultimi 37 giorni); nessuna (nessuna dispensazione dei farmaci considerati nei 365 giorni precedenti la data indice).

Interrogando la banca dati del Saskatchewan Ministry of Health sono stati individuati 83.212 individui con almeno una dispensazione dei farmaci in studio. La ricerca ha inoltre permesso di identificare e confermare 49 casi di GVA e 1.559 di MCI. I 1.608 casi complessivi sono stati confrontati con 6.428 controlli. L'età media alla data indice è stata 79,4 anni (20-95 anni), il 53% degli individui era di sesso femminile, il 22% era affetto da diabete.

Forti predittori individuali di GVA/MCI sono risultati la diagnosi di tachicardia ventricolare/flutter ventricolare al basale, l'attuale esposizione a farmaci capaci di prolungare l'intervallo QT, la presenza nell'anno precedente la data indice di una malattia cardiaca o d'insufficienza epatica, l'esposizione a farmaci antiaritmici, antipertensivi o altri farmaci cardiologici prima della data indice, il ricorso al sistema sanitario (visite dal medico, ricoveri).

Alla data indice, il 12,8% dei casi e l'8,8% dei controlli sono risultati al momento esposti al domperidone in associazione o meno a IPP. L'analisi multivariata aggiustata per età, sesso e presenza di diabete ha permesso di calcolare un valore di OR per l'esposizione attuale al domperidone di 1,59 (IC 95% 1,28-1,98), rispetto a nessuna esposizione, e di 1,44 (1,12-1,86), rispetto a quello ad IPP. L'esposizione passata al domperidone non è risultata associata ad un aumento del rischio di GAV/MCI.

La stratificazione della coorte ha permesso di rilevare valori di OR maggiori per i maschi, gli anziani (>60 anni) e i non-diabetici.

L'uso corrente del domperidone si associa ad un aumento del rischio di GAV/MCI che persiste anche dopo aggiustamenti per variabili multiple; il rischio potrebbe cambiare nei diversi sottogruppi di individui.

La prescrizione del domperidone per il trattamento iniziale dei sintomi di una malattia cardiaca non diagnosticata potrebbe costituire un bias protopatico dello studio. Tuttavia, il confronto con gli IPP dovrebbe aver fornito un controllo su questo tipo di bias.

L'uso di dati amministrativi costituisce il limite di questo studio: 1) i dati esaminati non hanno fornito informazioni sulla gravità della malattia, sulla presenza di altri fattori di rischio e sui parametri fisiologici/diagnostici; 2) non è stato possibile verificare la validità dei dati; 3) non erano disponibili informazioni sui dosaggi prescritti e sulle complicanze eventualmente comparse.

Punto di forza dello studio è stato l'aver esaminato un'ampia popolazione: ciò ha permesso di evidenziare eventi avversi rari associati a terapie effettuate in condizioni di reale pratica clinica.

**Conflitto d'interesse:** un autore è un dipendente della Johnson & Johnson; gli altri autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalla stessa azienda.

**Parole chiave:** domperidone, aritmia ventricolare grave e morte cardiaca improvvisa, studio caso-controllo nested.

#### Riferimento bibliografico

Johannes CB et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 DOI 10.1002/pds.2016.

#### Eventi suicidari in pazienti trattati con antiepilettici

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'epilessia aumenta il rischio di suicidio tra i pazienti con disturbi psichiatrici e il rischio di sviluppare patologie psichiatriche. In particolare, esordio precoce di malattia, sesso femminile, presenza di disturbi psichiatrici, presenza di epilessia lobo-temporale ed inadeguato monitoraggio neurologico sono importanti fattori di rischio di suicidio in pazienti epilettici.

Il warning del 2008 emanato dalla *FDA* sulla sicurezza dei farmaci antiepilettici relativamente al rischio di suicidio riassume i risultati di una metanalisi di RCT di 11 farmaci antiepilettici (*Posner et al. Am J Psychiatry* 2007; 164: 1035-43), secondo cui il rischio di eventi suicidari (comportamenti o ideazioni) nei pazienti trattati con antiepilettici era 2 volte maggiore rispetto ai pazienti che ricevevano placebo. Tale rischio aumentava poco dopo l'inizio del trattamento, persisteva per 24 settimane ed era elevato indipendentemente dal tipo di antiepilettico e dalle sue indicazioni d'uso. Questa metanalisi presentava un'importante limitazione, cioè la mancanza di una definizione standardizzata di ideazione e comportamento suicidari tra i vari trial clinici esaminati.

Il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di chiarire, utilizzando dati osservazionali, l'associazione tra l'uso di farmaci antiepilettici ed eventi suicidari (tentativo di suicidio e suicidio completato) in pazienti con epilessia, depressione o disturbi bipolari.

E' stata utilizzata la banca dati di medicina generale inglese THIN (The Health Improvement Network) che comprende più di 6,7 milioni di pazienti. Lo studio, di tipo caso-controllo nested, è stato condotto in una coorte di individui registrati presso il medico di medicina generale (MMG) per almeno 6 mesi durante il periodo di studio (luglio 1988-marzo 2008).

Sono stati esclusi dallo studio tutti i soggetti con pregressi tentativi di suicidio o storia familiare di suicidio.

Attraverso un'analisi descrittiva, è stato prima calcolato il tasso grezzo di incidenza di eventi suicidari nei pazienti affetti da epilessia, depressione o disturbo bipolare, trattati o meno con antiepilettici. Successivamente, è stata condotta un'analisi caso-controllo per stimare l'associazione tra eventi suicidari e l'uso o il non uso di farmaci antiepilettici.

Il follow-up dei pazienti dello studio è iniziato alla data di registrazione di un codice Read corrispondente a epilessia, depressione o disturbo bipolare fino all'occorrenza di uno dei seguenti eventi: decesso, perdita al follow-up o fine dello studio.

I farmaci considerati erano gli antiepilettici identificati nella metanalisi della FDA e disponibili sul mercato farmaceutico britannico: carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, valproato e zonisamide. L'uso corrente è stato definito come l'intervallo tra la data di prescrizione e i 75 giorni successivi; trascorso questo intervallo, senza ulteriori prescrizioni, il paziente è stato considerato utilizzatore pregresso; i pazienti senza alcuna prescrizione sono stati definiti non utilizzatori.

Sono stati identificati 218 casi, di cui 86 suicidi e 132 tentativi di suicidio, validati tramite un questionario inviato al MMG, una revisione dei dati registrati per paziente e il certificato di decesso, quando disponibile.

Per ogni caso sono stati selezionati random dalla coorte 5 controlli, comparabili per età alla data indice, sesso e MMG. La data di termine del follow-up per i controlli era la data di prima diagnosi del caso.

La coorte ha incluso in totale 5.130.795 individui (31.527.585 anni-paziente) dei quali 48,6% maschi di età media  $33,7 \pm 23,1$  anni. La popolazione è stata suddivisa nei seguenti gruppi in base all'uso degli antiepilettici e all'indicazione terapeutica:

- 4.514.366 soggetti senza epilessia, depressione, disturbo bipolare e non trattati con antiepilettici (gruppo di riferimento);
- 77.319 soggetti senza nessuna delle patologie in studio ma trattati con antiepilettici. L'indicazione d'uso per questa coorte era sconosciuta; tuttavia, per il 18,7% di questi pazienti erano state registrate diagnosi di dolore nel mese precedente alla prescrizione di antiepilettici;
- 16.120 pazienti con epilessia non trattati con antiepilettici;
- 39.325 pazienti con epilessia trattati con antiepilettici;
- 435.790 pazienti con depressione non trattati con antiepilettici;
- 30.772 pazienti con depressione trattati con antiepilettici;
- 3.814 pazienti con disturbo bipolare non trattati con antiepilettici;
- 1.809 pazienti con disturbo bipolare trattati con antiepilettici;
- 3.392 pazienti con epilessia e depressione non trattati con antiepilettici;
- 7.870 pazienti con epilessia e depressione trattati con antiepilettici;
- 47 pazienti con epilessia e disturbo bipolare non trattati con antiepilettici;
- 171 pazienti con epilessia e disturbo bipolare trattati con antiepilettici.

Durante  $6,2 \pm 5,2$  anni di follow-up, 8.212 soggetti hanno tentato il suicidio e di questi 464 sono riusciti nell'intento. L'incidenza non corretta di eventi suicidari tra i pazienti del gruppo di riferimento era pari a 15 per 100.000 anni-persona (IC 95% 14,6-15,5).

Nel gruppo di pazienti con epilessia, l'incidenza (per 100.000 anni-persona) era pari a 38,2 (26,3-53,7) tra i non utilizzatori di farmaci antiepilettici ed a 48,2 (39,4-58,5) tra gli utilizzatori.

Nel gruppo di pazienti con depressione, l'incidenza per 100.000 anni-persona era pari a 129,1 (124,7-133,6) tra i non utilizzatori e 177,3 (155,2-201,6) tra gli utilizzatori.

Nel gruppo di pazienti affetti da disturbo bipolare, l'incidenza era 215,0 (158,5-285,1) tra i non utilizzatori e 441,3 (315,2-600,9) tra gli utilizzatori.

Tutte le stime di rischio sono state aggiustate per una serie di variabili, identificate come potenziali fattori di confondimento che avevano mostrato un effetto sul rischio di eventi suicidari maggiore del 10% (età, durata della patologia, precedente uso di antiepilettici, litio, antipsicotici e antidepressivi, storia di abuso di alcool e disturbi mentali e *score* per malattie croniche).

L'uso corrente di antiepilettici in individui senza nessuna delle patologie in studio era associato ad un incremento di 2 volte del rischio di eventi suicidari (OR 2,57; 1,78-3,71). I pazienti che soffrivano solo di epilessia hanno mostrato un incremento del rischio sia quando trattati con antiepilettici (OR 2,31, 1,77-3,02) sia quando non trattati (OR 3,34, 2,34-4,78). Similmente, il rischio di eventi suicidari è aumentato nei pazienti depressi, sia per quelli trattati con antiepilettici (1,58, 1,43-1,74) sia per quelli non trattati (2,06, 1,36-3,11) e nei pazienti che soffrivano soltanto di disturbo bipolare, sia trattati con antiepilettici (OR 3,77, 1,24-11,43) sia non trattati (2,44, 1,48-4,03).

Rispetto ai non utilizzatori, non è emerso nessun significativo aumento del rischio di eventi suicidari associato all'uso di antiepilettici nella popolazione epilettica (OR 0,59, 0,35-0,98), in quella affetta soltanto da disturbo bipolare (1,13, 0,35-3,61) ed in quella affetta da epilessia e depressione (OR 1,24, 0,56-2,72). L'unica significativa associazione tra uso di antiepilettici e rischio di eventi suicidari è emersa in pazienti che soffrivano solo di depressione (1,65, 1,24-2,19).

L'analisi stratificata suggerisce la possibilità che la severità della patologia ricopra un ruolo più importante rispetto all'uso di antiepilettici nel rischio di eventi suicidari. Oltretutto, gli autori sottolineano che alcuni risultati possono essere attribuibili a fattori di confondimento. Ad esempio, l'incremento del rischio osservato nella popolazione senza nessuna delle patologie in studio (e quindi presumibilmente affetta da dolore) può essere correlato tanto all'uso di antiepilettici quanto, semplicemente, riflettere il fatto che i pazienti con dolore, associato ad un incremento del rischio di suicidio, ricevono farmaci antiepilettici. Altri limiti sono rappresentati dall'under-reporting degli eventi di suicidio nella banca dati utilizzata e dal fatto che l'esclusione di soggetti ad alto rischio potrebbe limitare la generalizzabilità del risultato. Altri possibili bias introdotti nell'analisi di coorte, come l'*immortal time bias*, sono stati evitati nell'analisi aggiustata caso-controllo.

L'uso corrente di farmaci antiepilettici non comporta un aumento del rischio di eventi suicidari in pazienti con epilessia, ma è associato ad aumento del rischio di questi eventi in pazienti con depressione e in pazienti non affetti da epilessia, depressione o disturbo bipolare.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da un grant della Sepracor ed il primo autore ha lavorato presso Pfizer e Novartis e ricevuto compensi da UCB Pharma.

**Parole chiave:** antiepilettici, eventi suicidari, studio caso-controllo nested.

#### Riferimento bibliografico

Arana A et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Engl J Med 2010; 363: 542-51.

### Polmonite postoperatoria in pazienti anziani trattati con farmaci acido-soppressori (acid-suppressants): un'analisi di coorte retrospettiva

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La riduzione della secrezione acida gastrica mediante terapia antisecretiva stimola la colonizzazione batterica nel tratto gastrointestinale superiore e può aumentare il rischio di polmonite da aspirazione. Due ampi RCT condotti in terapia intensiva hanno mostrato un aumento di 2-3 volte

dell'incidenza di polmonite da ventilazione assistita nei pazienti trattati con farmaci inibitori dell'acidità gastrica (*Driks MR et al. N Engl J Med 1987; 317: 1376-82; Prod'hom G et al. Ann Intern Med 1994; 120: 653-62*). D'altra parte, alcune recenti analisi condotte su pazienti ambulatoriali hanno prodotto risultati contraddittori circa un potenziale aumento dell'incidenza di polmonite acquisita in comunità in seguito all'impiego di questi farmaci.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se i farmaci soppressori dell'acidità gastrica siano associati ad un aumento del rischio di polmonite postoperatoria in pazienti anziani sottoposti a chirurgia elettiva.

Attraverso le banche dati del *Canadian Institutes for Health Information* sono stati selezionati tutti i pazienti consecutivi di età >65 anni ricoverati per interventi chirurgici elettivi negli ospedali dell'Ontario tra il 1° aprile 1992 ed il 31 marzo 2008.

Sono stati esclusi i pazienti ambulatoriali, quelli ricoverati in regime di day hospital ed i soggetti più giovani a causa della bassa incidenza di polmonite in questi gruppi e della mancanza di dati di prescrizione. In caso di pazienti sottoposti a procedure multiple, è stato considerato solo il primo ricovero.

Per ogni paziente sono stati selezionati i dati di prescrizione dell'anno antecedente al ricovero ospedaliero. I pazienti che hanno ricevuto due o più prescrizioni di un farmaco acido-soppressore nell'anno precedente l'intervento (inclusa almeno una prescrizione nei 90 giorni antecedenti) sono stati classificati come utilizzatori cronici, mentre i restanti pazienti sono stati considerati come controlli. Nel caso in cui un paziente fosse in trattamento con acido-soppressori, si è assunto, sulla base della pratica clinica standard, che la terapia fosse seguita anche nel periodo perioperatorio.

Sono stati considerati tipo di farmaco, dose e durata della prescrizione. I farmaci analizzati sono stati: lansoprazolo, pantoprazolo, omeprazolo, rabeprazolo (inibitori di pompa protonica); cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antistaminici H<sub>2</sub>); alluminio idrossido, misoprostolo e sucralfato (farmaci misti). La dose è stata classificata dividendo le prescrizioni in due gruppi: 1) quantità prescritte uguali o inferiori alla dose mediana prevista per ciascun farmaco (es. omeprazolo 20 mg) e 2) dosaggi più elevati (es. omeprazolo 40 mg). La durata della terapia è stata calcolata dalla data della prescrizione iniziale fino a 120 giorni (secondo il regime posologico standard utilizzato nell'Ontario).

La misura di esito primaria è stata definita come l'insorgenza di polmonite postoperatoria durante la degenza ospedaliera dei pazienti, rilevata mediante le cartelle cliniche informatizzate.

Sono stati presi in considerazione i principali fattori di rischio di polmonite postoperatoria: età del paziente, pneumopatia cronica ostruttiva, sito dell'intervento chirurgico, durata dell'anestesia, punteggio ASA ed uso di sondino naso-gastrico. Sono stati inoltre valutati altri fattori predisponenti, quali trattamento cronico con broncodilatatori per inalazione, corticosteroidi sistemici, benzodiazepine, analgesici oppioidi, antipsicotici, antidepressivi e farmaci per la motilità gastrica. Le comorbidità sono state valutate tramite l'indice di Charlson.

Nell'analisi di coorte retrospettiva sono stati inclusi complessivamente 593.265 pazienti, di cui circa il 21% (n=121.850) stava assumendo farmaci acido-soppressori, contrariamente al restante 79% (n=471.415) che non aveva ricevuto prescrizioni analoghe prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico.

I due gruppi erano sovrapponibili in termini di età media, durata dell'intervento e punteggio ASA; i casi presentavano però una maggiore incidenza di alcuni fattori di rischio per polmonite postoperatoria (storia di pneumopatia cronica o pregressa polmonite) rispetto ai controlli.

I farmaci acido-soppressori principalmente utilizzati sono stati omeprazolo (n=25.948) e ranitidina (n=45.531) e la maggior parte dei pazienti (74%) era in terapia da diversi anni.

Un totale di 6.389 pazienti ha sviluppato una polmonite postoperatoria (circa 11 pazienti ogni 1000). La frequenza dell'outcome primario è risultata di circa un terzo più elevata nel gruppo in trattamento con i farmaci acido-soppressori (13 per 1000) rispetto ai controlli (10 per 1000), con un valore corrispondente di odds ratio di 1,3 (IC 95% 1,23-1,38;  $P < 0,001$ ). Dopo aggiustamento per durata e sito dell'intervento chirurgico ed altri potenziali fattori di confondimento, il rischio non appariva però aumentato (OR aggiustato 1,02; 0,96-1,09;  $P = 0,48$ ).

I risultati erano sovrapponibili tra le diverse classi farmacologiche di acido-soppressori e per dosi o periodi di trattamento differenti. Non si evidenziava un aumento del rischio di forme severe di polmonite nei pazienti trattati con acido-soppressori rispetto ai controlli.

Come prevedibile, altri fattori erano predittivi in maniera significativa per polmonite postoperatoria. In particolare, sono risultati estremamente importanti il tipo di intervento chirurgico (il rischio più elevato è stato osservato nelle procedure toraciche) e la durata dell'intervento (aumento del rischio di circa l'1% ogni 2 minuti).

Il principale limite dello studio consiste nella mancanza della randomizzazione necessaria per eliminare i fattori di confondimento. Inoltre, gli studi con risultati negativi sono talvolta più suscettibili a bias diversi da quelli che si riscontrano negli studi che riportano differenze significative. Per esempio, il bias da sovra-aggiustamento può comportare una minore precisione delle analisi aggiustate, rispetto a quelle crude. Un altro potenziale bias è rappresentato dalla possibile eterogeneità della misura di esito, come ad esempio nel caso in cui gli acido-soppressori aumentano il rischio di polmonite batterica da Gram positivi e riducono il rischio di quella indotta da Gram negativi. Infine, anche la diversità dei pazienti potrebbe condurre ad una errata interpretazione dei risultati.

Dopo aggiustamento sulla base delle caratteristiche dei pazienti e delle procedure chirurgiche, gli acido soppressori non sono risultati associati ad un aumento del rischio di polmonite postoperatoria nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia elettiva.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Canada Research Chair in Medical Decision Sciences, Canadian Forces Health Services, Physicians Services Incorporated Foundation of Ontario, Alberta Heritage Foundation for Medical Research e University of Toronto Comprehensive Research Experience for Medical Students programme.

**Parole chiave:** farmaci acido-soppressori, polmonite postoperatoria, studio di coorte retrospettivo.

#### Riferimento Bibliografico

Redelmeier DA et al. Postoperative pneumonia in elderly patients receiving acid suppressants: a retrospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:c2608. doi: 10.1136/bmj.c2608.

### Esposizione a bifosfonati per via orale e rischio di cancro esofageo

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'uso di bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi si è ampiamente diffuso sia negli Stati Uniti che altrove. La capacità di questi farmaci, quando somministrati per via orale, di causare esofagite in alcuni pazienti è ben nota e reperti endoscopici successivi alla guarigione hanno evidenziato la presenza di alterazioni residue. Tuttavia, non è noto se l'esofagite da bifosfonati possa aumentare il rischio di cancro esofageo.

Di recente, sono stati segnalati 23 casi di cancro esofageo negli USA (periodo 1995-2008) in pazienti trattati con alendronato a cui si aggiungono 31 casi relativi a pazienti europei e giapponesi

trattati con bifosfonati (Wysowski DK. *N Engl J Med.* 2009; 360:89-90), indicando la possibilità di una correlazione tra uso di questi farmaci e rischio oncologico.

Per stabilire la presenza di un'associazione tra uso di bifosfonati e cancro esofageo è stato condotto uno studio di coorte utilizzando il General Practice Research Database (GPRD), che raccoglie i dati relativi agli assistiti di circa 500 medici di medicina generale (MMG) britannici.

Lo studio ha identificato una coorte iniziale di pazienti con prescrizioni per bifosfonati orali (periodo gennaio 1996-dicembre 2006); è stata considerata come data indice la data della prima prescrizione di bifosfonati.

Sono stati esclusi i pazienti <40 anni alla data indice o con diagnosi di cancro (eccetto le neoplasie cutanee non melanotiche) nei 3 anni precedenti. Ad ogni utilizzatore di bifosfonati è stato associato un controllo, scelto per randomizzazione tra soggetti di pari età, sesso e MMG, indipendentemente dall'uso di bifosfonati.

Nella coorte degli utilizzatori, il numero totale di DDD (*defined daily dose*) di bifosfonati orali è stato diviso per il numero di giorni di follow-up, permettendo di individuare 3 categorie d'uso: alto, medio e basso. All'interno della coorte, sono stati identificati gli utilizzatori di aminobifosfonati (es, alendronato, risedronato ed ibandronato) e non aminobifosfonati (es, etidronato, tiludronato e clodronato).

Sono state anche raccolte informazioni su abitudine al fumo, consumo di alcol e body mass index (BMI) relative ai 3 anni precedenti la data indice, oltre ai dati su altri farmaci eventualmente assunti (terapia ormonale, FANS, antagonisti del recettore H<sub>2</sub> ed inibitori di pompa protonica).

La principale misura di esito è stato il rischio di cancro esofageo e gastrico negli utilizzatori di bifosfonati rispetto ai non utilizzatori.

Al'interno del GPRD, sono stati identificati 46.036 utilizzatori di bifosfonati orali a cui sono stati associati 40.036 controlli.

Durante il periodo di follow-up, sono stati identificati 314 casi di cancro esofageo o gastrico, tra cui sono state validate 287 diagnosi di cancro incidente (0,34% per le coorti associate; 181 casi di cancro esofageo [92 nella coorte di controllo] e 106 di cancro gastrico [57 nella coorte di controllo]). Non è stato possibile caratterizzare i sottotipi istologici.

Il tasso di incidenza standardizzato (*standardized incidence ratio*, SIR) per cancro esofageo e gastrico nella coorte di controllo è stato, rispettivamente, di 1,18 (IC 95% 0,95-1,45) e 0,70 (0,53-0,91), mostrando una sotto-registrazione del cancro gastrico. Il SIR per la combinazione di cancro esofageo e gastrico è stato di 0,94 (0,79-1,10), suggerendo che le neoplasie insorte a livello della giunzione gastroesofagea o del cardia potrebbero essere state classificate come tumori esofagei piuttosto che gastrici; l'analisi principale ha quindi interessato l'associazione di cancro esofageo e gastrico.

Tra gli utilizzatori di bifosfonati, le valutazioni sono state ristrette ai 41.826 che avevano almeno 6 mesi di follow-up ed ai rispettivi controlli.

L'81% di entrambe le coorti era di sesso femminile e l'età media era di 70 anni. Il periodo di follow-up è stato in media di 4,5 anni nella coorte di utilizzatori e di 4,4 nella coorte di controllo (periodo massimo di follow-up 12,9 anni). Tutti i soggetti compresi nella coorte di utilizzatori ed il 9% dei controlli hanno avuto almeno una prescrizione di bifosfonati nel periodo in esame; il numero medio di DDD è stato 0,59 per gli utilizzatori e 0,03 per i controlli.

Il valore di BMI era disponibile per il 48,3% degli utilizzatori e per il 41,9% dei controlli, risultando più elevato per questi ultimi (27,1 versus 25,5 kg/m<sup>2</sup>); sono state evidenziate solo piccole differenze tra le coorti per quanto concerne l'abitudine al fumo e l'uso di alcol, mentre l'uso di altri farmaci prima della data indice era più alta negli utilizzatori.

Non sono state riscontrate differenze nel rischio di cancro esofageo e gastrico tra le 2 coorti prima e dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento (HR 1,00 [0,77-1,29] e 0,96 [0,74-1,25], rispettivamente). Allo stesso modo, non sono state riscontrate differenze tra le coorti in merito al rischio di cancro esofageo (HR aggiustato 1,07; 0,77-1,49).

Un aumento del rischio non è stato osservato neanche nei pazienti con un più elevato utilizzo di bifosfonati, né sono state riscontrate differenze in base al sesso del paziente, al tipo di bifosfonato (azotato o meno) ed alla durata della terapia (1-2 anni).

Nella coorte di utilizzatori, 5.016 (12%) soggetti avevano diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) antecedente alla data indice, rispetto ai 3.657 (9%) della coorte di controllo.

L'associazione tra GERD ed incidenza di cancro esofageo e gastrico o di solo cancro esofageo non differiva tra le 2 coorti ( $P = 0,74$  e  $P=0,99$ , rispettivamente). Nello specifico, la diagnosi di GERD è stata associata ad un incremento del 49% nell'incidenza di cancro esofageo e gastrico (HR 1,49; 0,85-2,61) nella coorte di utilizzatori e del 69% in quella di controllo (HR 1,69; 1,06-2,71), con aumenti simili osservati per il cancro esofageo. Su 198 pazienti con esofago di Barrett nella coorte di utilizzatori e 145 nella coorte di controllo, si è verificato un solo caso di cancro (tra i controlli).

I punti di forza di questo studio consistono nella disponibilità di un campione molto ampio, un periodo di follow-up considerevole e nell'uso di dati di prescrizione.

Diversi sono i limiti: 1) basandosi su dati di prescrizione, è possibile una sovrastima dell'uso dei farmaci, in quanto l'aderenza alla terapia con bifosfonati tende ad essere subottimale; 2) in merito all'accertamento della diagnosi di cancro, il GPRD non è collegato direttamente ai registri dei tumori; 3) non sono disponibili le caratteristiche istologiche delle neoplasie, impedendo una distinzione tra adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare; 4) non è possibile escludere la presenza di fattori di confondimento residui.

Questo studio, condotto in un'ampia popolazione, prevalentemente di sesso femminile, di pazienti registrati nel GPRD, non ha evidenziato un sostanziale aumento del rischio di cancro esofageo (o gastrico) in seguito all'uso di bifosfonati orali rispetto ad una coorte di riferimento di non esposti.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** bifosfonati, cancro esofageo e gastrico, studio di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Cardwell CR et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA 2010; 304: 657-63.

#### Terapia farmacologica dell'infarto miocardico con sovraslivellamento del tratto ST in pazienti con un primo episodio infartuale: i dati dello Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA)

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Francesca Parini

Negli ultimi decenni, si è registrata nei paesi occidentali una netta diminuzione del tasso di mortalità per malattie coronariche e della loro incidenza. Sono state inoltre osservate delle modifiche nella presentazione clinica, con uno spostamento nel tempo verso infarti miocardici acuti (IMA) meno gravi e più piccoli, un aumento dell'angina pectoris instabile ed una riduzione dei casi fatali.

Il trattamento farmacologico di diverse condizioni cardiovascolari, quali ipertensione, angina e scompenso cardiaco ha contribuito alla riduzione delle malattie coronariche.

Il presente studio ha valutato l'associazione fra presentazione clinica dell'IMA (STEMI e non-STEMI) e l'assunzione, precedentemente all'evento acuto, di aspirina, farmaci  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori e statine.

Lo studio è stato effettuato utilizzando il registro RIKS-HIA che contiene informazioni relative a tutti i pazienti che hanno avuto accesso alle unità di terapia intensiva coronarica di 73 ospedali svedesi.

Sono stati considerati i pazienti di età compresa fra 25 e 84 anni, senza precedenti episodi di IMA, che dal 1° gennaio 1996 al 31 dicembre 2006 sono stati ricoverati in ospedale e dimessi con diagnosi di IMA STEMI o non-STEMI.

Sono stati esclusi i pazienti con reperto elettrocardiografico di blocco di branca destro o sinistro, presenza di pacemaker e quelli per i quali non era possibile evincere informazioni relative al tratto ST dalla documentazione clinica disponibile.

La valutazione è stata effettuata mediante regressione logistica, in cui la presentazione clinica di STEMI è stata posta come variabile dipendente, mentre età, sesso, anno di arruolamento, farmaci assunti prima dell'ingresso nello studio (aspirina,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori e statine), abitudine al fumo, innesto di bypass aorto-coronarico, esecuzione di angioplastica coronarica percutanea, diabete mellito, ipertensione, scompenso cardiaco o angina sono stati considerati come covariabili (possibili confondenti).

Dei 103.459 pazienti inseriti nello studio, il 43,5% è stato dimesso con diagnosi di IMA STEMI ed il 56,5% di IMA non-STEMI. Durante l'arco di tempo considerato, la mortalità a 30 giorni nei pazienti STEMI è diminuita dal 13,0% del 1996 al 5,6% del 2006, mentre nei non-STEMI dal 10,9% del 1996 al 4,1% del 2006; la mortalità ad un anno è diminuita dal 18% nel 1996 all'8,8% nei pazienti STEMI ed al 10% nei pazienti non-STEMI.

Rispetto ai pazienti non-STEMI, i pazienti STEMI erano soprattutto maschi, leggermente più giovani e tendevano ad essere più fumatori (31,1% versus 23,7%;  $P < 0,001$ ). Nei pazienti non-STEMI è stata riscontrata una maggiore presenza (statisticamente significativa) di ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, pregressa angina pectoris e malattie cardiovascolari con precedenti interventi di angioplastica ed impianto di bypass e quindi è stato registrato un maggiore uso di aspirina,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori e statine ( $P < 0,001$ ).

Dei pazienti STEMI, il 20,4% aveva assunto aspirina contro il 33,5% dei non-STEMI, il 22,5% versus il 33,2% era in trattamento con  $\beta$ -bloccanti, il 10,3% versus il 15,8% assumeva un ACE-inibitore, mentre l'8,1% versus il 15,0% una statina ( $P < 0,001$ ).

L'analisi mediante regressione logistica ha confermato l'associazione indipendente fra assunzione, precedente all'evento acuto, di aspirina (OR aggiustato 0,72; IC 99% 0,69-0,76),  $\beta$ -bloccanti (0,82; 0,78-0,86), ACE-inibitori (0,84; 0,79-0,89) e statine (0,79; 0,74-0,84) con un più basso rischio di STEMI.

Sono stati inoltre valutati gli effetti di ciascuno dei farmaci in esame in base ad età e sesso. I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi: maschi o femmine di 25-64 anni e maschi o femmine di 65-84 anni, senza però riscontrare alcuna interazione.

Sono stati poi confrontati i pazienti che non assumevano terapia prima dell'evento acuto ed i pazienti in terapia con uno, due, tre o più farmaci: il 61,4% dei pazienti STEMI non aveva ricevuto alcuna terapia versus il 45,9% dei pazienti non-STEMI e solo il 4,9 dei pazienti STEMI aveva ricevuto  $\geq 3$  farmaci versus l'11,1% dei non-STEMI. Dopo aggiustamento per comorbidità ed altri

fattori, è risultato che l'utilizzo di un unico farmaco si associa ad un minor rischio di un IMA STEMI (0,76; 0,72-0,79), rischio ridotto ulteriormente con tre o più farmaci (0,48; 0,44-0,52). .

La mortalità a 30 giorni non risulta invece ridotta in base al numero di farmaci assunti (nei pazienti non-STEMI non trattati è risultata pari al 5,5% ed al 7,9%, negli STEMI, aumentando all'8,3%, nei non-STEMI ed al 13,5% negli STEMI in caso di assunzione di due farmaci; nei pazienti in terapia con tre o più farmaci è risultata pari al 5,9% nei non-STEMI ed al 10,3% negli STEMI).

L'uso di aspirina,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori e statine antecedente l'insorgenza di un evento coronarico acuto, è correlato ad un rischio significativamente minore di IMA associato ad un sovraslivellamento del tratto ST.

Tale rischio diminuisce con l'aumentare del numero di farmaci assunti, sottolineando l'effetto benefico di un trattamento preventivo nei pazienti ad alto rischio.

Lo studio presenta dei limiti, alcuni dichiarati dagli autori, altri evidenziati dal commento associato:

1) lo studio è stato condotto su un numero potenzialmente considerevole di individui, ma sono stati inseriti solo coloro che riuscivano a sopravvivere fino al ricovero; 2) nel 2001 i criteri diagnostici per l'infarto miocardico hanno subito delle variazioni e quella che in precedenza era stata diagnosticata come un'angina pectoris instabile, negli anni successivi sarebbe stata classificata come IMA non-STEMI; 3) la prescrizione dei farmaci considerati potrebbe semplicemente riflettere la presenza di malattie sottostanti più gravi che potrebbero di per sé stesse portare ad un rischio minore di IMA STEMI; 4) il trattamento non è stato randomizzato; 5) sono stati esclusi i pazienti con blocco di branca sinistro che potrebbe sia mascherare i segni ECG di un IMA che aumentare la mortalità dei pazienti.

Gli autori del commento sottolineano infine la necessità di intervenire sui fattori di rischio cardiovascolare modificabili, pur dovendo constatare la scarsa aderenza dei pazienti sia al trattamento farmacologico che alle modifiche dello stile di vita.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da EpiLife (Göteborg Center for Epidemiologic Studies on Mental and Physical Health Interacting Over the Lifecourse), Swedish Council for Working Life and Social Research, Swedish Heart and Lung Foundation e Swedish Research Council.

**Parole chiave:** infarto miocardico acuto (IMA), trattamento farmacologico, studio osservazionale.

#### **Riferimenti bibliografici**

Björck L et al. Medication in relation to ST-segment elevation myocardial infarction in patients with a first myocardial infarction: Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Arch Intern Med 2010;170:1375-81.

Herzog E, Javed F. Primary prevention of myocardial infarction. Putting the evidence to use Arch Intern Med 2010;170:1381-2.

### **L'assunzione di acido folico diminuisce il rischio di spina bifida dopo l'esposizione in utero ad acido valproico?**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

E' stato dimostrato che l'acido folico è in grado di ridurre il rischio di difetti del tubo neurale e sembra anche esserlo per altre malformazioni specifiche.

Sebbene vi siano evidenze circa l'effetto protettivo dell'acido folico nella popolazione generale, non è ancora chiara l'evidenza di questo effetto nelle donne che utilizzano farmaci antiepilettici (AED).

Per descrivere e cercare di capire l'effetto dell'uso dell'acido folico sul rischio di spina bifida nelle donne che hanno assunto acido valproico (VPA) durante la gravidanza rispetto a quelle che non hanno assunto AED, è stato condotto uno studio caso-controllo utilizzando i dati provenienti dall'Eurocat Northern Netherlands, un registro di popolazione relativo ai difetti congeniti.

Da questo database è stato creato un sottoinsieme delle registrazioni disponibili fino a luglio 2008 e dei nati nel periodo 1981-2007, da cui sono state selezionate e validate tutte le gravidanze nelle quali la madre aveva una prescrizione per un AED nei 3 mesi precedenti la gravidanza o durante la gravidanza, e tutte le gravidanze caratterizzate da epilessia materna.

I casi sono stati identificati dalle registrazioni di spina bifida, mentre tutte le altre registrazioni, escluse le malformazioni acido folico-sensibili (difetti cardiaci, labbro leporino, difetti degli arti, difetti del tubo neurale e anomalie delle vie urinarie) sono state utilizzate come controlli.

Sono stati definiti 3 gruppi di esposizione all'acido folico: donne che non lo hanno mai assunto; donne che lo hanno assunto qualche volta (anche solo per pochi giorni) e donne che lo hanno assunto alla dose di almeno 0,4 mg da 4 settimane prima del concepimento fino a 8 settimane di gravidanza.

Le esposizioni del secondo gruppo non sono state incluse nelle analisi onde evitare errori di classificazione, perché non si conosce l'effetto protettivo dell'acido folico se è utilizzato in modo irregolare o solo per una parte del periodo consigliato.

La prevalenza della spina bifida nel database EUROCAT è diminuita nel tempo da 5,2 (1981-1985) a 3,9 per 10.000 (2002-2007). L'esposizione ad AED nel dataset è stata di 6,6 per 1.000 registrazioni (83/12.534) nel primo trimestre di gravidanza e l'esposizione a VPA è stata specificamente di 3,4 per 1.000 (42/12.534; 34 in monoterapia, 8 in politerapia). Oltre l'80% delle registrazioni di esposizioni ad AED è relativo alla monoterapia. L'uso di integratori di acido folico è aumentato nel tempo ed è risultato più alto tra le registrazioni di esposizioni ad AED.

In totale, 5.165 esiti di gravidanza, relativi al periodo 1981-2007, sono stati inclusi nelle analisi caso-controllo.

L'acido folico, assunto per almeno 4 settimane prima del concepimento fino a 8 settimane dopo il concepimento, è stato utilizzato nel 20% delle registrazioni, mentre non è mai stato assunto nel 58%.

Nelle gravidanze non esposte ad AED, l'uso di acido folico ha ridotto il rischio di spina bifida del 51% (OR=0,5; IC 95% 0,3-0,7). Non è stato trovato alcun effetto dell'uso di acido folico nelle gravidanze esposte a VPA in relazione al rischio di spina bifida (OR=1,0; 0,1-7,6).

Nel dataset complessivo, 7 dei 42 casi di donne esposte a VPA che hanno fatto uso di acido folico durante l'intero periodo consigliato hanno assunto 5 mg dello stesso anziché 0,5 mg. Nessuna di queste donne ha partorito un bambino con spina bifida, anche se 3 casi sono stati esclusi dalle analisi a causa di un difetto cardiaco.

E' stata riscontrata una riduzione del rischio di spina bifida >50% tra le gravidanze non esposte ad AED; non è stato rilevato alcun effetto sul rischio di spina bifida in gravidanze esposte a VPA. Tuttavia, date le piccole dimensioni del campione di questo studio, non si può concludere che l'acido folico non riduca il rischio di spina bifida nelle gravidanze con esposizione a VPA nel primo trimestre.

Per quanto riguarda il dosaggio dell'acido folico nelle donne esposte a VPA, in questo studio non sono stati osservati casi di spina bifida in caso di assunzione di 5 mg per il periodo consigliato. A causa del basso numero di questi casi, non è stato possibile effettuare analisi dettagliate sulla dose e quindi non si può concludere che integrazioni quotidiane di 5 mg possano migliorare la protezione contro l'aumento del rischio di avere un bambino con spina bifida in caso di uso di VPA.

Questo studio si è concentrato sull'effetto dell'acido folico nelle gravidanze di donne che hanno assunto VPA, ma è impossibile considerare l'acido folico come un fattore indipendente, perché una singola interazione nel ciclo dell'acido folico influenza l'intero suo metabolismo.

Secondo l'American Academy of Neurology, VPA dovrebbe essere evitato in gravidanza, quando possibile, perché associato ad un aumento del rischio di malformazioni congenite multiple e ritardo dello sviluppo, maggiore rispetto ad altri AED. Tuttavia, per alcune donne VPA è l'unica terapia efficace.

Ulteriori ricerche sono quindi necessarie per ottenere un quadro più chiaro della forma più efficace e della dose di acido folico in donne che utilizzano VPA per ridurre il rischio di spina bifida.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato per questo studio. Due autori hanno partecipato ad uno studio finanziato dalla GSK.

**Parole chiave:** acido folico, acido valproico, spina bifida, studio caso-controllo.

#### Riferimento bibliografico

Jentink J et al. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:803-7.

---

### - *Dispositivi medici in evidenza* -

---

#### **Performance dei dispositivi per la crioterapia utilizzando nitrossido e anidride carbonica**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La diffusione della crioterapia, una tecnica per il trattamento del cancro della cervice con limitati e gestibili effetti collaterali che può essere eseguita senza elettricità o anestesia ed è poco costosa rispetto a trattamenti alternativi, nei Paesi con poche risorse è un componente essenziale dei programmi di screening e di trattamento per la prevenzione del cancro della cervice.

Tuttavia, sono stati riportati problemi tecnici che portano all'intasamento o al blocco del dispositivo e mancano informazioni sufficienti per stabilirne le effettive cause o per verificare se il problema è comune a tutti i dispositivi per crioterapia.

Il presente studio è stato condotto per confrontare le temperature raggiunte dalla combinazione di differenti dispositivi e gas in presenza o meno di un condizionatore del gas, utilizzato per rimuovere l'umidità e i contaminanti.

Tra il Febbraio ed il Marzo 2009, in Perù, sono state valutate le performance di 4 differenti dispositivi comunemente usati in contesti a basse risorse, utilizzando nitrossido medicale o anidride carbonica medicale o industriale prodotti localmente.

I 4 dispositivi utilizzati sono: 1) Wallach LL100 con un Flat Tip T-2500 dal diametro di 25 mm (Wallach Surgical Devices; Orange, CT, USA); 2) Leisegang LM-900 con una sonda General Purpose 19 mm #50108 (Cooper Surgical, Trumbull, CT, USA); 3) Ascon MTC810 con una sonda esocervicale conica (Ascon India; Chennai, India); MedGyn MGC-200 con una sonda esocervicale Flat Tip GT2500 di 25 mm di diametro (MedGyn; Lombard, IL, USA).

Il condizionatore del gas utilizzato è stato un dispositivo prototipo disegnato appositamente per stabilire il fallimento del dispositivo per crioterapia. Per misurare la temperatura è stato utilizzato un tappeto adsorbente saturato con alcol isopropilico che garantisce una connessione termica

costante tra la crio-punta e la termocoppia. Ogni test è stato condotto utilizzando una sequenza di cicli 3-5-3 raffreddamento-disgelo-raffreddamento. Sono stati condotti 20 test per ognuna delle 24 combinazioni di dispositivo-gas-condizionatore del gas (4 dispositivi; 3 gas: nitrossido medicale, anidride carbonica medicale, anidride carbonica industriale; con o senza condizionatore del gas) per un totale di 480 test. Sono stati considerati positivi i test in cui è stata raggiunta una temperatura media di  $-50^{\circ}\text{C}$  (una temperatura uguale o inferiore a  $-20^{\circ}\text{C}$  viene considerata letale per il trattamento della lesione precancerosa della cervice).

Quando utilizzati senza condizionatore del gas, tutti i dispositivi testati hanno raggiunto una temperatura più fredda di  $-50^{\circ}\text{C}$  con nitrossido. Due dispositivi, Leisegang e MedGyn, hanno raggiunto temperature più fredde di  $-50^{\circ}\text{C}$  con tutti e tre i gas testati, invece Ascon e Wallach hanno raggiunto temperature più calde con l'anidride carbonica ( $-42^{\circ}\text{C}$  e  $-41^{\circ}\text{C}$  con anidride carbonica medicale,  $-43^{\circ}\text{C}$  e  $-36^{\circ}\text{C}$  con anidride carbonica industriale). Il dispositivo Leisegang ha raggiunto una temperatura media inferiore a  $-50^{\circ}\text{C}$  in tutti i 20 test condotti con tutti e tre i gas. Il dispositivo MedGyn ha raggiunto temperature inferiori a  $-50^{\circ}\text{C}$  in tutti i test con nitrossido e con anidride carbonica medicale; il dispositivo Ascon ha raggiunto i  $-50^{\circ}\text{C}$  nel 65% dei casi (nel 35% dei casi la temperatura è risultata compresa tra  $-50^{\circ}\text{C}$  e  $-40^{\circ}\text{C}$ ) con nitrossido e temperature più calde con anidride carbonica ( $-50^{\circ}\text{C}$  nel 35% dei casi con anidride carbonica medicale e nel 20% dei casi con anidride carbonica industriale). Il dispositivo Wallach ha raggiunto i  $-50^{\circ}\text{C}$  nell'85% dei casi con nitrossido ed è l'unico ad aver raggiunto temperature più calde di  $-20^{\circ}\text{C}$  (10% con nitrossido, o anidride carbonica medicale e 20% con anidride carbonica industriale). Il dispositivo è risultato il fattore dominante per le differenze di temperatura, mentre il gas non si è dimostrato influenzare la temperatura misurata.

L'uso del condizionatore del gas ha portato a differenze significative di temperature per l'anidride carbonica, ma non per il nitrossido ed ha migliorato significativamente la percentuale di successo per il Wallach con anidride carbonica sia industriale che medicale. Le temperature sono risultate più calde quando il condizionatore del gas è stato utilizzato con i dispositivi Leisegang e MedGyn. Nel caso del dispositivo Ascon le temperature medie sono state più calde con nitrossido e con anidride carbonica industriale, ma più fredde con anidride carbonica medicale.

Lo studio presenta alcune limitazioni: i test sono stati condotti in condizioni controllate di simulazione, che potrebbero non riflettere le performance del dispositivo nelle reali condizioni d'uso; i test sono stati disegnati per misurare la temperatura di raffreddamento raggiunta e non la distruzione del tessuto; i test non hanno tenuto conto dell'eventuale riscaldamento da parte del sangue o di una più calda temperatura iniziale quando la crioterapia viene praticata nell'uomo.

I risultati dello studio dimostrano che la temperatura della crio-punta varia in base al dispositivo ed al tipo di gas. Gli autori concludono sottolineando l'importanza di un *provider* che utilizzi un segnale visivo (ad es. assicurarsi dell'appropriata formazione di una palla di ghiaccio) per garantire che la procedura venga effettuata efficacemente, pratica che non è presente nella routine clinica.

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** dispositivi medici, crioterapia, nitrossido/anidride carbonica.

#### Riferimento bibliografico

Winkler JL et al., Performance of cryotherapy devices using nitrous oxide and carbon dioxide. Int J Gynecol Obstet 2010; doi:10.1016/j.ijgo.2010.04.032.

**Ulcere da pressione correlate a dispositivi medici in pazienti ospedalizzati**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Le ulcere da pressione rappresentano un evento frequente anche nei pazienti ospedalizzati cui è stato applicato un dispositivo medico per il monitoraggio e/o il trattamento. L'umidità e lo sviluppo di calore tra il dispositivo e la cute modifica il microclima cutaneo. Anche i materiali impiegati per fissare il dispositivo rendono difficile ispezionare la cute sottostante.

I pazienti in condizioni critiche possono essere particolarmente vulnerabili, in quanto farmaci sedativi, encefalopatia, patologie/traumi neurologici e neuropatie severe possono rendere il paziente inconsapevole della presenza di ulcere da pressione.

La riduzione della mobilità, della percezione della sensibilità e della perfusione, oltre al maggiore utilizzo di dispositivi medici nelle unità di terapia intensiva, pongono questi pazienti ad un rischio superiore di sviluppare ulcere da pressione correlate a dispositivi medici (*medical device related*, MDR).

Lo scopo dello studio è quello di quantificare in particolare l'estensione e la natura del problema, identificare i fattori di rischio di sviluppo di ulcere da pressione MDR e ideare strategie di prevenzione in pazienti ospedalizzati.

Sono stati utilizzati i dati di una serie di 8 studi di prevalenza condotti nel Nebraska Medical Center per monitorare la prevalenza e l'incidenza di ulcere da pressione acquisite in ospedale (*hospital-acquired pressure ulcers*, HAPU), i fattori di rischio e i processi di terapia.

Nella raccolta originale di dati sono stati inclusi 2.500 soggetti ospedalizzati. Sono stati esclusi i pazienti con patologie psichiatriche ed ostetriche con una degenza della durata <3 giorni, quelli non disponibili a causa di test chirurgici o medici e quelli che hanno rifiutato di partecipare.

Per determinare la prevalenza negli adulti, è stato creato un sottogruppo di pazienti adulti, escludendo i soggetti di età <17 anni. In seguito, sono stati esclusi quelli con ulcere da pressione al momento del ricovero (n=99). Pertanto, l'analisi è stata condotta su 2.079 soggetti adulti.

Sono stati valutati l'incidenza di HAPU, i fattori di rischio e i processi di terapia impiegati per la prevenzione delle ulcere da pressione.

**Risultati**

*Quesito 1. In che percentuale le ulcere da pressione si correlano ai dispositivi medici?*

Al momento della raccolta dei dati, l'1,4% dei pazienti aveva almeno un'ulcera da pressione da MDR. In questo studio, la percentuale di MDR-HAPU era dell'1,3%. Nell'unità di terapia intensiva, 83 pazienti hanno sviluppato HAPU. Si sono verificati 113 casi di ulcere da pressione e il 34,5% dei casi (39/113) risultava correlato a dispositivi medici.

*Quesito 2. Quali sono le caratteristiche di MDR-HAPU?*

Nella maggior parte dei casi si trattava di MDR-HAPU in fase I (35%). Tuttavia è importante sottolineare che il 24% non era classificabile e il 3% era di fase III, un'ulcera a tutto spessore. La localizzazione più frequente di MDR-HAPU era a livello delle orecchie (35%), degli arti inferiori (11%) e dei talloni (8%). Le tre sedi più frequenti di HAPU non MDR includevano la zona sacro-coccigea, i talloni e le natiche; non sono state osservate a livello di orecchie e arti inferiori.

*Quesito 3. Esistono fattori di rischio specifici per le ulcere da pressione MDR in pazienti ospedalizzati?*

Per determinare l'eventuale associazione di fattori con lo sviluppo di ulcere da pressione MDR sono stati analizzati l'età, il sesso, la diagnosi di ammissione, l'indice di massa corporea, gli interventi chirurgici durante l'ospedalizzazione, l'edema, il diabete mellito e i livelli serici di albumina.

Sono state osservate differenze statisticamente significative per questi fattori di rischio comuni tra i pazienti con ulcere da pressione e quelli senza. Tuttavia, l'unico focus dello studio è stato quello di

rilevare le differenze nei profili dei fattori di rischio tra i soggetti con almeno un'ulcera MDR e i soggetti con ulcera da pressione tradizionale. Questi due gruppi avevano fattori di rischio comuni per HAPU.

Non sono stati osservati fattori di rischio specifici che consentissero una precoce identificazione di pazienti a rischio di ulcere MDR o differenziazione tra rischi per ulcere da pressione MDR e tradizionali.

*Quesito 4. I pazienti ospedalizzati cui è stato applicato un dispositivo medico hanno un rischio superiore di sviluppare ulcere da pressione?*

I pazienti con dispositivi medici avevano una probabilità statisticamente superiore di sviluppare un'ulcera da pressione ( $p=0,008$ ). Se un paziente aveva un dispositivo in una sede, la probabilità di sviluppare un'ulcera da pressione di qualsiasi tipo era 2,4 volte superiore ( $p=0,10$ ; IC 95% 1,2–4,8). In pazienti con dispositivi medici, si sono sviluppate ulcere da pressione in aree solite e insolite. Sono state osservate ulcere da pressione sulle labbra da tubi endotracheali, sulla mano da stecche, sul braccio da cannule arteriose e a livello dell'occipite da collari. Talvolta i dispositivi medici sembrano impedire la valutazione della cute. Ad esempio se si sviluppano ulcere da pressione a livello dei talloni, può accadere che non siano evidenziate a causa della presenza di calze anti-embolismo.

*Quesito 5. I punteggi della scala di Braden possono essere utili a differenziare i pazienti con ulcere da pressione MDR e quelli con ulcere tradizionali?*

Questo programma di prevenzione delle ulcere da pressione si basa sulle aree di rischio come evidenziato nelle sottoscale della scala di Braden (es. immobilità, attività) e dal punteggio totale. Sono stati osservati valori statisticamente inferiori nei pazienti con ulcere da pressione. Tuttavia, la differenza non è stata osservata nei gruppi di pazienti con ulcere da pressione MDR rispetto a quelle tradizionali.

*Quesito 6. I pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva hanno un'incidenza superiore di HAPU-MDR rispetto ai pazienti ricoverati in altri reparti?*

Tra i pazienti, non sono state osservate differenze statisticamente significative nelle ulcere da pressione MDR.

*Quesito 7. Esiste un'associazione tra le iniziative di miglioramento continuo della qualità (continuous quality improvement, CQI) e il numero delle ulcere da pressione nel tempo?*

Esiste una serie di iniziative CQI, tra cui la protezione della cute sotto il tubo dell'ossigeno, lo sviluppo di un nuovo protocollo sulle ulcere da pressione e di modifiche di uso dell'ossimetro da polso. Grazie a queste iniziative, il numero di HAPU-MDR si è ridotto.

In questo studio, le ulcere da pressione MDR rappresentavano un terzo di tutte le ulcere da pressione. Anche se non è stato registrato il tipo di dispositivo medico, si può dedurre dalla sede, dalla forma e dalla dimensione dell'ulcera da pressione. Ad esempio, se la sede dell'ulcera da pressione è l'orecchio, si può attribuire al tubo dell'ossigeno.

Nei pazienti con dispositivi medici, è necessario effettuare con maggiore frequenza una valutazione sia a livello di tutta la cute sia a livello neurovascolare. Nella valutazione bisogna prendere in considerazione la rimozione del dispositivo per ispezionare tutta la cute, come nel caso del tubo endotracheale e della maschera e del tubo dell'ossigeno.

Bisogna porre particolare attenzione ai soggetti con edema e con deficit sensoriali che non sono in grado di avvertire l'aumento della pressione o non sono in grado di avvisare il personale sanitario se il dispositivo risulta doloroso e stretto.

I risultati di questo studio confermano che le ulcere da pressione MDR rappresentano un importante problema nel campo dell'industria. Ulteriori ricerche dovranno tenere conto dell'impatto che i

dispositivi possono avere sullo sviluppo delle ulcere da pressione. Inoltre, bisognerà stabilire per quanto tempo un dispositivo può rimanere posizionato in sede prima che sia necessario rimuoverlo per esaminare la cute.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** ulcere da pressione, dispositivi medici, studio di prevalenza.

#### Riferimento bibliografico

Black JM et al. Medical device related pressure ulcers in hospitalized patients. *Int Wound J* 2010; doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00699.x.

### Studio cross-sectional sull'attuale impiego dell'infusione intraossea nei Dipartimenti di Emergenza in Danimarca

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'infusione intraossea (IOI) è una pratica impiegata da anni come metodo di somministrazione di farmaci e fluidi nel circolo sanguigno attraverso il midollo osseo. Dopo il primo utilizzo durante la seconda guerra mondiale, questa pratica è stata riproposta per la rianimazione pediatrica dall'*American Heart Association* alla fine degli anni '80. Attualmente viene raccomandata da *Advanced Trauma Life Support (ATLS)*, *European Resuscitation Council* e *American Heart Association*, non solo per la rianimazione di pazienti pediatrici, ma anche di quelli adulti.

Scopo dello studio è stato una valutazione trasversale d'impiego dell'IOI in Dipartimenti di Emergenza danesi (DEd) al fine di determinare la frequenza d'uso, l'impiego di linee guida e di corsi di formazione.

Questo studio è stato condotto nel mese di gennaio 2010 da medici del *Department of Emergency Medicine Holbæk Sygehus* (Holbæk, Danimarca) che hanno raccolto tutti i dati di pazienti ammessi in DEd nei 12 mesi precedenti.

I criteri di inclusione di DEd nello studio sono stati: attrezzato per eseguire terapie mediche e chirurgiche; accettazione di pazienti in day-hospital; localizzato in Danimarca (le isole Greenland e Faeroe sono state escluse); presenza di medici specialisti di guardia o in reperibilità. Sono stati esclusi dallo studio i DEd che principalmente accettavano pazienti già trattati da altri medici o da altre cliniche. I DEd coinvolti sono stati 20 appartenenti a 18 ospedali regionali e a 2 ospedali universitari. Dopo aver eseguito uno studio pilota in due DEd per valutare l'efficacia delle domande, il questionario è stato spedito per posta elettronica a tutti i Direttori dei DEd. In assenza di risposta dopo una settimana i Direttori sono stati contattati ed intervistati per via telefonica. Il questionario è stato preparato per determinare l'impiego, la frequenza e l'attitudine all'uso di IOI, gli eventuali dispositivi utilizzati e la presenza di corsi di formazione o di linee guida sull'impiego di IOI.

Un totale di 19 DEd ha compilato il questionario (tasso di risposta = 95%) ed indicato la presenza di dispositivi per IOI nel 75% dei casi (n=14). La mediana d'impiego di questa tecnica negli ultimi dodici mesi è stata pari a 5,0 (range:0-45). Non c'è stato un corso di formazione prima dell'utilizzo né la presenza di linee guida, rispettivamente nel 47% (n=9) e nel 42% (n=8) dei DEd intervistati. L'indicazione d'uso non era chiaramente definita e solo 2 DEd (11%) usavano sempre IOI in modo opportuno. Questo dato è risultato inaspettato dal momento che i DEd partecipanti allo studio erano consapevoli dell'utilità di questa tecnica nella rianimazione sia di pazienti pediatrici che adulti. È stata evidenziata una diversa conoscenza sulle controindicazioni d'uso dell'IOI e sono state riportate come situazioni in cui evitare tale pratica: infusione attraverso un osso fratturato (58%,

n=11), somministrazione attraverso ferite infette (53%, n=10), mancanza di corsi di formazione all'uso di IOI (47%, n=9), assenza di esperienza pratica con questa tecnica (21%, n=4), nessun precedente tentativo a reperire accessi vascolari alternativi (ad esempio catetere venoso centrale; 21%, n=4).

Come dispositivi preferiti dai DEd per eseguire l'IOI sono stati indicati l'EZ-IO (95%, n=18), la combinazione di EZ-IO e Cook Surfast (11%, n=2) ed infine la *Bone Injection Gun* (B.I.G, 5%, n=2). Come siti di iniezione prescelti sono stati segnalati tibia (84%, n=16), omero (10%, n=2) e malleolo mediale (10%, n=2). Sono state indicate come figure responsabili per l'uso dell'IOI, in ordine discendente, l'anestesista (78%, n=15), lo specialista più anziano del DEd (26%, n=5), il chirurgo ortopedico (16%, n=3) ed il cardiologo (10%, n=2). Nel 21% dei DEd intervistati non è stato identificato nessun responsabile di IOI tra il personale specialistico. Infine un terzo dei partecipanti ha indicato che uno o più incidenti, tutti avvenuti su pazienti adulti eccetto uno, avrebbero potuto probabilmente essere evitati con l'impiego di IOI.

In conclusione, lo studio ha evidenziato la presenza di marcate differenze nell'uso di IOI, nonostante la disponibilità di questi dispositivi, e l'assenza di linee guida e di corsi di formazione nella maggior parte dei DEd.

Pur avendo questa indagine diverse limitazioni, in quanto retrospettiva e basata su dati raccolti attraverso un questionario e non estratti da archivi informatizzati (per lo più mancanti in molti DEd), gli autori raccomandano la realizzazione di corsi intensivi al fine di acquisire esperienza pratica all'impiego di IOI dal momento che tale tecnica è inserita nell'*European Curriculum for Emergency Medicine* e come materia nella Medicina d'Emergenza in Danimarca.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** infusione intraossea, rianimazione, Medicina d'Emergenza, studio trasversale.

#### Riferimento bibliografico

Molin R et al. Current use of intraosseous infusion in Danish emergency departments: a cross-sectional study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010, 18:37.

---

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D’Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

---

### **DISCLAMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l’Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

**IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.**

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l’utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l’utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell’utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle

redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---