

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante per lo stroke ischemico acuto:  
un'aggiornata revisione sistematica e metanalisi**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/119328> 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 106 del 01.08.2012

**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

- Benefici e rischi della trombolisi endovenosa con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno entro 6 ore da un ictus ischemico acuto: un RCT, il Third International Stroke Trial (IST-3)
- L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante per lo *stroke* ischemico acuto: un'aggiornata revisione sistematica e metanalisi
- L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) per lo *stroke* ischemico: quali saranno le prossime domande?
- Rischio di emorragia intracranica in pazienti con ictus ischemico acuto in terapia con warfarin e trattati con Attivatore Tissutale del Plasminogeno per via endovenosa
- Il metilfenidato per l'ipocinesia e il *freezing*\* nell'andatura dei pazienti con la malattia di Parkinson sottoposti a stimolazione subtalamica
- Profilo di prescrizione regionale di antibiotici tra i bambini italiani
- Utilizzo di rituximab in bambini con sindrome nefrosica idiopatica resistente
- Cambiamenti nella funzione renale associati al fenofibrato e relazione con gli outcome clinici tra gli individui con diabete tipo 2: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience
- *Trial* randomizzato controllato sulla clonidina ad uso topico nel trattamento del dolore neuropatico diabetico

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

- Minimizzazione dell'errore preanalitico nell'analisi farmacocinetiche e nel monitoraggio terapeutico: *focus* sulla somministrazione di farmaci per via endovenosa
- Dispositivi a flusso continuo e infezioni percutanee: *outcome* clinici
- Caratteristiche e facilità d'uso di un ago cannula con sistema di sicurezza

**Benefici e rischi della trombolisi endovenosa con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno entro 6 ore da un ictus ischemico acuto: un RCT, il Third International Stroke Trial (IST-3)**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Circa 22 milioni di persone nel mondo sono colpite ogni anno da ictus e tra questi gli ultraottantenni colpiti da ictus ischemico sono un milione nei paesi ad alto reddito e circa 3 milioni in quelli a basso e medio reddito.

Il trattamento trombolitico intravenoso con l'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rt-PA), all'approvazione in Europa era limitato ai pazienti con meno di 80 anni colpiti da un ictus ischemico acuto che potevano essere trattate entro le tre ore. Come evidenziato da una revisione sistematica di 11 trial (*Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD000213*), la terapia trombolitica con rt-PA si associa ad un aumento significativo della sopravvivenza senza disabilità, anche quando somministrata entro le sei ore dall'attacco ischemico acuto, nonostante un aumento del 3% di emorragia intracranica fatale. Una metanalisi (*Lancet 2010; 375: 1695-703*) suggeriva che gli esiti della trombolisi, comunque, sarebbero stati tanto migliori quanto più immediata sarebbe avvenuta la somministrazione intravenosa. Ad oggi, i pazienti più anziani restano sotto-rappresentati in questi *trial* con il risultato che, sulla base dell'approvazione EMA, il trattamento risulta applicabile solo ad un sottogruppo di pazienti colpiti da ictus ischemico acuto.

Sulla base dell'ipotesi primaria che 0,9 mg/kg (fino ad un max. di 90 mg) di rt-PA iniettati in pazienti adulti di qualsiasi età entro sei ore dai sintomi di un attacco ischemico acuto aumentino la percentuale di sopravvivenza senza disabilità a sei mesi, è stato realizzato lo studio IST-3 con i seguenti scopi: stabilire il rapporto beneficio-rischio della terapia tromboembolica con rt-PA in pazienti che non rientrano nei criteri di approvazione all'uso (specialmente pazienti anziani); determinare se un più ampio spettro di pazienti possa beneficiare di questo trattamento; stimare quale categoria di pazienti possa trarne maggiori vantaggi valutando le possibili interazioni con i fattori di rischio (età, gravità dell'attacco, esiti immediati di indagini diagnostiche per immagini cerebrali, TAC e RM); ridefinire la durata della finestra temporale per la somministrazione; migliorare la validità esterna e la precisione delle stime esistenti di efficacia generale del trattamento.

Come da protocollo, lo studio internazionale/multicentrico\*, randomizzato, IST-3, ha previsto una fase pilota in doppio cieco e placebo-controllato e quindi una seconda fase in aperto. Alla fine della fase pilota, sono state introdotte diverse misure al fine di ridurre al minimo i *bias* nella valutazione degli esiti a breve e lungo termine. Sono stati inclusi nello studio i pazienti in accordo ai seguenti criteri: pazienti con segni e sintomi di un ictus attacco clinicamente definito e per il quale era noto il tempo della comparsa dell'evento, pazienti per i quali era possibile iniziare il trattamento entro sei ore dall'evento, pazienti con esiti di indagini diagnostiche per immagini (TAC e RM) che escludessero chiaramente emorragie intracraniche e lesioni cerebrali, come un tumore, che potessero simulare un ictus. I pazienti che presentavano controindicazioni al trattamento con rt-PA sono stati esclusi dallo studio, eccetto se sia il medico sia il paziente ritenevano il trattamento opportuno nonostante non fosse approvato e dopo consenso informato firmato.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere immediatamente la terapia trombolitica intravenosa con 0,9 mg/Kg (fino ad un massimo di 90 mg) di rt-PA o un trattamento di controllo. I pazienti con valori alterati della pressione sanguigna e della glicemia o con altri valori inconsistenti sono stati scartati dal sistema. Sono state usate tecniche di minimizzazione<sup>#</sup> e, dal 2006, di stratificazione per regione, al fine di ottenere un ottimo equilibrio dei fattori prognostici e dei fattori di variabilità all'interno delle regioni. Ogni centro ospedaliero partecipante doveva avere un'unità assistenziale per la cura dell'ictus in grado di garantire a tutti i pazienti, indipendentemente dal gruppo di randomizzazione, immediato ricovero ospedaliero, accesso intravenoso, monitoraggio delle variabili fisiologiche, rettifica di qualsiasi valore alterato e, all'occorrenza, terapia fluida intravenosa. Nella fase in aperto dello studio, i pazienti nel gruppo placebo sono stati immediatamente trattati con aspirina, mentre, precedentemente, nella fase in doppio cieco, la terapia antiaggregante era evitata in entrambi i gruppi per le prime 24 ore.

Tutti i pazienti erano sottoposti ad una TAC o RM cerebrale prima della randomizzazione e ad una scansione di monitoraggio a 24 e 48 ore. L'indagine diagnostica veniva ripetuta solo in caso di sospetto deterioramento neurologico o sospetta emorragia intracranica del paziente. Tutte le immagini erano valutate da un unico centro partecipante, quelli di Edimburgo, all'oscuro dei dettagli del paziente e del trattamento.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti sopravvissuti senza disabilità in accordo all'*Oxford Handicap Score* (OHS<sup>5</sup>). Un paziente con un risultato OHS pari a 0, 1 o 2 risultava non disabile. Gli endpoint secondari sono stati descritti separatamente.

Sono stati registrati tutti i seguenti eventi che si verificavano entro 7 giorni dall'attacco di ictus: decesso suddiviso in base alla causa (edema dell'ictus iniziale, emorragia intracranica, altri decessi in seguito all'ictus iniziale, recidiva di ictus ischemico o di ictus di causa sconosciuta, altre cause di decesso); emorragia intracranica sintomatica; ictus ischemico ricorrente, deterioramento neurologico dovuto all'edema dell'ictus ischemico iniziale; deterioramento neurologico non correlato all'ictus iniziale ischemico o emorragico; emorragia extracranica maggiore.

Tra Maggio 2000 e Luglio 2011, sono stati arruolati 3035 pazienti in 156 centri di 12 Paesi. Le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite uniformemente tra i due gruppi: il 53% dei pazienti (N= 1617) era ultraottantenne e per il 99% dei pazienti (N= 3011) si conosceva lo stato vitale a mesi. Il 95% dei pazienti per i quali erano disponibili tutti i dati (N= 2581 su 2714) non soddisfacevano i criteri per cui il trattamento era stato approvato (prevalentemente secondo il brevetto europeo). Dei 1015 pazienti assegnati al trattamento trombolitico con rt-PA, 26 pazienti (2%) non hanno ricevuto nessuna terapia con rt-PA. Il tempo medio tra la randomizzazione e l'iniezione intravena del bolo era di 18 minuti, quello tra la comparsa dell'evento e il trattamento di 4,2 ore (SD 1,2).

I pazienti reclutati 1-2 ore dopo l'evento erano più anziani e hanno mostrato una maggiore probabilità di deficit neurologico più grave rispetto a quelli arruolati più tardi ( $p < 0,0001$ ). La percentuale di pazienti con una lesione ischemica chiaramente visibile nelle immagini a scansione effettuate al basale aumentava all'aumentare del tempo di arruolamento ( $p = 0,0045$ ). Dopo sei mesi, il 37% dei pazienti trattati con il rt-PA era ancora vivo e completamente indipendente nello svolgimento delle attività quotidiane (OHS=0-2) rispetto al 35% dei pazienti nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Nonostante un maggior numero di decessi entro 7 giorni nel gruppo trattato con rt-PA che quello placebo, nel periodo tra 7 giorni e 6 mesi, si contava un numero minore di decessi nel gruppo trattato con rt-PA.

Nei 7 giorni successivi all'evento, si è verificato il maggior numero di emorragie intracraniche sintomatiche e peggioramento fatale e non, dovuto all'edema cerebrale, tra i pazienti trattati con rt-PA che in quelli nel gruppo placebo. Il trattamento trombolitico con rt-PA è risultato associato ad un aumento significativo di emorragie extracraniche.

Al fine di valutare l'efficacia del trattamento relativamente all'endpoint primario, le analisi sui fattori prognostici sono state effettuate, come definito nel protocollo, in diversi sottogruppi in accordo al fatto che tali fattori possono essere distribuiti in maniera non omogenea tra le diverse categorie. In tal modo, le analisi hanno fornito le stime di efficacia del trattamento all'interno di ogni sottogruppo. È emersa una differenza significativa di efficacia del trattamento tra i pazienti ultraottantenni e quelli più giovani ( $p = 0,027$ ), suggerendo almeno che il trattamento con rt-PA è altrettanto efficace nei pazienti ultraottantenni. Allo stesso modo, il trattamento è risultato più efficace tra i pazienti con un ictus più grave e in quelli trattati entro tre ore dalla comparsa dei primi segni/sintomi dell'evento. L'analisi di sensibilità condotta solo sui 2939 pazienti per i quali erano disponibili i dati sullo stato vitale e di disabilità a sei mesi, ha confermato i risultati delle analisi principali.

**Il trattamento trombolitico intravenoso con rt-PA entro 6 ore da un ictus ischemico è associato ad un aumento della sopravvivenza senza disabilità a sei mesi dall'evento, nonostante il maggior numero di decessi nei primi 7 giorni.**

I risultati dello studio supportano la politica di trattare il paziente ischemico il più presto possibile con rt-PA e suggeriscono di estendere il trattamento anche ai pazienti ultraottantenni. Non supportano invece la politica di restringere il trattamento in base alla gravità dell'ictus e alla presenza di precoci variazioni ischemiche in riferimento alla TAC o alla RM effettuata al basale.

**Parole chiave:** terapia tromboembolica con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno, ictus ischemico acuto, RCT.

#### Riferimento bibliografico

The IST-3 collaborative group. Sandercock P, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 2352-63.

#### Note:

\*il centro italiano partecipante allo studio è il Dipartimento di Neurologia, ASL 1, Ospedale, Città di Castello, Italy, il cui coordinatore è il Dott. Stefano Ricci.

#minimizzazione: tecnica di tipo non casuale di assegnazione del trattamento tra diversi gruppi in studio. L'obiettivo è di assicurare il bilanciamento delle caratteristiche della popolazione.

§Oxford Handicap Score: è una scala che misura il grado di handicap del paziente e rappresenta una modifica della Rankin Scale, usata in Inghilterra per valutare le caratteristiche del paziente in seguito ad un ictus.

### L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante per lo *stroke* ischemico acuto: un'aggiornata revisione sistematica e metanalisi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA, alteplasi) migliora gli *outcome* funzionali dei pazienti trattati prontamente dopo uno *stroke* ischemico acuto. La sua indicazione è però restrittiva e il suo impiego ampiamente variabile.

Scopo dello studio è stato fornire una revisione sistematica aggiornata al 30 marzo 2012 del rt-PA per valutare gli effetti complessivi sugli *outcome* precoci e tardivi importanti che conseguono la sua somministrazione endovenosa entro 6 h dallo *stroke* e per affrontare alcune delle incertezze chiave.

Nella revisione sono stati inclusi tutti i *trial* del rt-PA vs controllo nei quali erano stati arruolati pazienti con *stroke* ischemico. Sono stati esclusi i *trial* in cui non erano stati esaminati *outcome* clinici di rilievo o il cui termine del *follow-up* era a <1 mese dal trattamento. Due revisori, in modo indipendente, hanno valutato la qualità degli studi, applicato i criteri d'inclusione, estratto i dati e, interrogando o discutendo con i ricercatori degli studi, risolto le controversie. Sono stati utilizzati dati *intention-to-treat*. Se necessario sono stati ricercati dati aggiuntivi non pubblicati. Quando possibile i dati estratti sono stati verificati dal *principal investigator* del *trial*. Per estrarre i dati sono state compilate schede dove sono stati riportati: i criteri di inclusione/esclusione del *trial*; il metodo di randomizzazione; il limite temporale della finestra di trattamento; la dose e le modalità di somministrazione del rt-PA; gli altri trattamenti medici; i metodi e la periodicità delle valutazioni nel corso del *follow-up*; i dettagli demografici dei pazienti. I dati relativi agli *outcome* di rilievo sono stati estratti per i pazienti nei gruppi rt-PA e controllo, per categorie di pazienti pre-specified dal punteggio sulla *modified Rankin Scale* (mRS) o dallo *Oxford Handicap Score*. Inoltre, i dati relativi agli *outcome* sono stati estratti per sottogruppi chiave: ritardo del trattamento (0-3 h e 3-6 h); età dei pazienti ( $\leq 80$  anni e  $> 80$  anni). Gli *outcome* precoci (a 7 giorni) sono stati: la mortalità da tutte le cause; l'emorragia intracranica fatale; la mortalità non attribuibile all'emorragia intracranica; l'emorragia intracranica sintomatica; l'espansione dell'infarto sintomatica. Gli *outcome* al termine del *follow-up* sono stati: la mortalità tra il giorno 7 e il termine del *follow-up*; la mortalità da tutte le cause; il numero dei pazienti in vita e con *outcome* favorevole (mRS 0-1); il numero dei pazienti in vita e indipendenti (mRS 0-2).

Nella revisione sistematica e metanalisi sono stati inclusi 12 *trial* nei quali erano stati arruolati 7012 pazienti: 5276 (75%) erano stati arruolati in *trial* condotti in Europa. Il rischio di *bias* è stato giudicato basso. In molti *trial* erano stati arruolati pazienti con differente severità dello *stroke* e sottotipo eziologico. La dose totale di rt-PA era stata 0,6-1,1 mg/kg. I pazienti nei gruppi controllo hanno ricevuto il placebo in tutti i *trial* tranne 2 (controllo in aperto). Il

termine del *follow-up* era stato: 1 mese, 2 *trial*; 3 mesi, 9 *trial*; 6 mesi, 1 *trial*. In tutti i *trial* i pazienti arruolati stavano assumendo aspirina prima dello *stroke*. In 3 *trial* era stato consentito l'impiego di eparina s.c. entro 24 h del rt-PA, mentre negli altri l'impiego dei farmaci antitrombotici non era stato consentito fino a 24 h dopo la rt-PA.

La mortalità a 7 giorni è stata del 8,9% nei gruppi rt-PA e del 6,4% in quelli di controllo (8 *trial*; *Odds Ratio*; OR=1,44; IC 95%, 1,18-1,76; P=0,0003; p=0,2 per l'eterogeneità). La frequenza di emorragia intracranica fatale a 7 giorni è stata, rispettivamente del 3,6% e dello 0,6% (8 *trial*; OR=4,18; 2,99-5,84; P<0,0001; p=0,4). Rispetto ai gruppi di controllo, la mortalità a 7 giorni non attribuibile all'emorragia intracranica è risultata più bassa in quelli rt-PA (5 *trial*; OR=0,93; 0,73-1,18; P=0,54; p=0,04). La frequenza di emorragia intracranica sintomatica è stata del 7,7% e del 1,8% (12 *trial*; OR=3,72; 2,98-4,64; P<0,0001; p=0,1). La frequenza di espansione dell'infarto sintomatica è stata del 10,2% e del 10,4% (6 *trial*; OR=0,97; 0,79-1,19; P=0,75; p=0,001).

La mortalità nel periodo giorno 7-termine del *follow-up* è stata del 11,5% e del 13,6% (8 *trial*; OR=0,84; 0,71-0,99; P=0,03; p=0,1). La mortalità da tutte le cause al termine del *follow-up* è stata del 19,1% e del 18,5% (12 *trial*; OR=1,06; 0,94-1,20; P=0,33; p=0,3). I pazienti in vita e indipendenti sono stati il 46,3% e il 42,1% (10 *trial*; OR=1,17; 1,06-1,29; P=0,001; p=0,08), quelli in vita e con *outcome* favorevole il 34,8% e il 29,3% (10 *trial*; OR=1,29; 1,16-1,43; P<0,0001; p=0,3).

Tra i pazienti trattati entro 3 h dallo *stroke*, quelli in vita e indipendenti sono stati il 40,7% e il 31,7% (6 *trial*; OR=1,53; 1,26-1,86; P<0,0001; p=0,8). Tra i pazienti trattati a 3-6 h dallo *stroke*, sono risultati in vita e indipendenti il 47,5% e il 45,7% (7 *trial*, OR=1,07; 0,96-1,20; P=0,24). La differenza in termini di OR tra i due sottogruppi (trattati entro 3 h e tra 3-6 h dallo *stroke*) è stata significativa (P=0,002). Tra i pazienti trattati entro 3 h dallo *stroke* la mortalità al termine del *follow-up* è stata minore nel gruppo rt-PA (7 *trial*; OR=0,91; 0,73-1,13; P=0,39). Tra i pazienti trattati a 3-6 h dallo *stroke* i dati hanno indicato un risultato invertito (7 *trial*; OR=1,16; 1,00-1,35; P=0,06). La differenza non è stata statisticamente significativa (P=0,07). Tra i pazienti trattati o entro 3 h oppure a 3-6 h dallo *stroke* non è stata notata alcuna differenza (P=0,45) per la frequenza di emorragia intracranica sintomatica (rispettivamente, 6 e 7 *trial*; OR 4,55; 2,92-7,09; P<0,0001 vs OR=3,73; 2,86-4,86; P<0,0001).

Tra i pazienti di età ≤80 anni la percentuale di quelli in vita e indipendenti al termine del *follow-up* è stata: del 52,5% nei gruppi rt-Pa e del 48,3% in quelli di controllo, se trattati entro 6 h dallo *stroke* (10 *trial*; OR=1,16; 1,04-1,29); del 49,6% e del 40,1% se trattati entro 3 h dallo *stroke* (6 *trial*, OR=1,51; 1,18-1,93); del 52,6% e del 50,3% se trattati a 3-6 h dallo *stroke* (7 *trial*; OR=1,09; 0,96-1,24). Tra i pazienti di età >80 la percentuale di quelli in vita e indipendenti al termine del *follow-up* è stata: del 27,2% nei gruppi rt-Pa e del 23,4% in quelli di controllo, se trattati entro 6 h dallo *stroke* (3 *trial*; OR=1,22; 0,98-1,53); del il 49,6% e del 40,1%, se trattati entro 3 h dallo *stroke* (2 *trial*; OR=1,68; 1,20-2,34); del 25,9% e del 26,4% tra quelli trattati a 3-6 h dallo *stroke* (2 *trial*; OR=0,97; 0,73-1,30).

Le evidenze indicano che la somministrazione endovenosa di rt-PA aumenta il numero di pazienti in vita con *outcome* favorevole o indipendenti al termine del *follow-up*. I dati rafforzano le precedenti evidenze a favore del trattamento il più precoce possibile dei pazienti con *stroke* ischemico, sebbene alcuni pazienti possano ottenere dei benefici se trattati fino a 6 h dall'evento.

Il termine ultimo della finestra temporale per ottenere un beneficio rimane incerto, sebbene i benefici della trombolisi mostrino un chiaro declino all'aumentare del ritardo del trattamento. Tuttavia, i dati raccolti suggeriscono che il beneficio possa estendersi oltre le 4,5 h, e probabilmente fino a 6 h, almeno in alcuni pazienti, facendo supporre che la variabilità nel termine ultimo di somministrazione dipenda probabilmente da caratteristiche chiave del paziente o loro combinazioni. L'analisi dei dati individuali dei pazienti arruolati nei 12 *trial* è essenziale per indagare l'effetto del rt-PA in pazienti con *stroke* differenti in termini di severità e sottotipo, con fibrillazione atriale, in trattamento con aspirina prima dello *stroke*, con ipertensione o diabete, trattati con dosi differenti di rt-PA e per definire il limite ultimo per ottenere un beneficio. I *trial* in corso hanno l'obiettivo di indagare molti di questi aspetti incerti



e anche di identificare come evitare l'emorragia cerebrale sintomatica, il maggior effetto avverso associato all'impiego del rt-PA.

**Parole chiave:** altepalsi, stroke ischemico, revisione sistematica e metanalisi.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato supportato da numerose istituzioni e gli autori dichiarano di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:** Wardlaw et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.

### L'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA) per lo stroke ischemico: quali saranno le prossime domande?

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Dai risultati di uno studio realizzato dal *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) che aveva coinvolto 624 pazienti (*N Engl J Med* 1995; 333: 1581-87), nel 1996 è stato approvato in Nord America l'impiego entro 3 h dallo *stroke* del rt-PA e.v. per il trattamento di pazienti selezionati. Dopo la diffusione dei risultati di due ulteriori *trial* sull'impiego del rt-PA fino a 6 h dallo *stroke* (Hacke et al., *JAMA* 1995; 274: 1017-25; Hacke et al., *Lancet* 1998; 352: 1245-51) e di una revisione sistematica di 3156 pazienti (Wardlaw et al., *Stroke* 2003; 34: 1437-42; Wardlaw et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000213), nel 2002 è stata approvato l'impiego del farmaco in Europa. Qui il trattamento con rt-PA è indicato entro 3 h dallo *stroke* per i pazienti di età ≤80 anni con *deficit* neurologico persistente, assenza di cambiamento severo alle immagini TAC e di controindicazioni generali. L'indicazione è stata recentemente estesa a 4,5 h, in accordo ai risultati dello studio ECASS 3 (Hacke et al., *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29).

Lo studio IST-3 e la metanalisi forniscono un contributo importante nel settore della ricerca clinica sullo *stroke*. Infatti, l'ampia dimensione di questi studi consente di esaminare quei sottogruppi di pazienti spesso esclusi dai *trial*, in particolare quello dei pazienti più vecchi. L'efficacia del rt-PA in pazienti vecchi con *stroke* ischemico, suggerita da uno studio di coorte (Mishra et al., *Stroke* 2010; 41: 2840-48), è ora provata, e questo, ragionevolmente, avrà conseguenze sostanziali sulla pratica clinica: in futuro il numero dei pazienti di età >80 anni che riceve rt-PA dovrebbe aumentare. Da ciò potrebbero però derivare nuove domande legate all'età avanzata dei pazienti e, in special modo, al loro *status* cognitivo. Un'analisi retrospettiva che ha confrontato pazienti affetti e non da demenza ai quali è stata somministrato rt-PA per il trattamento dello *stroke* non ha dimostrato alcun aumento del rischio di sanguinamento cerebrale o di morte tra i pazienti affetti da demenza (Alshekhlee et al., *Neurology* 2011; 76: 1575-80). Tuttavia, un altro studio ha suggerito che in pazienti affetti da demenza prima dello *stroke* la somministrazione di rt-PA ha causato un aumento della mortalità nel corso del ricovero e ha diminuito la probabilità di avere una "favorevole" dimissione (Busl et al., *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.11.005.11). La piccola dimensione del campione e la mancanza di predittori importanti preclude la significatività statistica dei risultati di questo studio. Tuttavia, la questione è di rilievo, dato che spesso i pazienti con pre-esistente declino cognitivo hanno lesioni della sostanza bianca (Pendlebury et al., *Lancet Neurol* 2009; 8: 1006-18), infarti silenti e micro-sanguinamenti cerebrali: lesioni che spesso sono marker di angiopatia cerebrale da  $\beta$ -amiloide o da lipoalinosi (Pendlebury et al., *Lancet Neurol* 2009; 8: 1006-18; Leys et al., *Lancet Neurol* 2005; 4: 752-59; Cordonnier, et al., *Neurology* 2006; 66: 1356-60) e che possono predisporre alla trasformazione emorragica (Neumann-Haefelin et al., *Stroke* 2006; 37: 2463-66; Fiehler et al., *Stroke* 2007;38: 2738-44). Inoltre, i pazienti più vecchi potrebbero anche essere più sensibili agli effetti tossici che la rt-PA potrebbe esercitare sul tessuto ischemico (Roussel et al., *Brain* 2009; 132: 2219-30), specialmente quando essi presentano una compromissione cognitiva da disfunzione delle unità neuro-vascolari (Iadecola et al., *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 347-60) e un'aumentata sensibilità a qualsiasi tipo di insulto (Teter et al. *J Neurosci Res* 2002; 70: 402-37). In teoria la pre-esistente compromissione cognitiva potrebbe altresì modulare l'efficacia

del rt-PA. È ragionevole che molti pazienti inclusi nello studio IST-3 fossero cognitivamente compromessi, ma ciò non ha impedito al *trial* di dimostrare i benefici del rt-PA sugli *outcome* funzionali. Quindi, sebbene non sussistano ragioni per ritenere la compromissione cognitiva una controindicazione alla trombolisi, è necessario che sia valutata in ampie coorti la sua influenza sugli *outcome*. Questo aspetto è attualmente oggetto di studio in Francia e in Giappone nello studio OPHELIE-COG.

In conclusione, le evidenze disponibili, riviste alla luce dello studio IST-3 e dell'aggiornata metanalisi, forniscono un chiaro messaggio: molti pazienti in sottogruppi attualmente esclusi dalla indicazione dovrebbero ricevere rt-PA. Indipendentemente dall'età, dalla severità e della presentazione clinica, ogni paziente con *stroke* dovrebbe essere considerato come un potenziale candidato alla trombolisi e gestito come una emergenza medica. Pertanto, il ruolo del medico dovrebbe quindi essere non più quello di identificare i pazienti che riceveranno la rt-PA ma quei pochi che non lo riceveranno.

**Parole chiave:** alteplasi, stroke, editoriale.

**Conflitto d'interesse:** L'autore dichiara di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Leys D, Cordonnier C. rt-PA for ischaemic stroke: what will the next question be? *Lancet* 2012; 379:2320-1.

**Rischio di emorragia intracranica in pazienti con ictus ischemico acuto in terapia con warfarin e trattati con attivatore tissutale del plasminogeno per via endovenosa**

A cura della Dott.ssa Antonella Dell'Orfano e del Dott. Marco Tuccori

L'attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA), somministrato per via endovenosa, è in grado di migliorare gli esiti di un ictus ischemico; tuttavia, i pazienti sottoposti a terapie croniche, a lungo termine con warfarin possono incorrere in un aumentato rischio di sviluppo di emorragia intracranica se trattati con rt-PA. Sebbene le attuali linee guida approvino la somministrazione endovenosa di rt-PA in pazienti trattati con warfarin che abbiano INR uguale o inferiore a 1,7, i dati sulla sicurezza di rt-PA per e.v. in pazienti trattati con warfarin nella pratica clinica sono scarsi.

L'obiettivo di questo studio è quello di determinare il rischio di emorragia intracranica sintomatica (sICH) in pazienti con ictus ischemico trattati con rt-PA per e.v. e warfarin rispetto a pazienti che ricevono solo tPA e di determinare questo rischio in funzione di INR.

Questo studio osservazionale ha utilizzato i dati relativi a 23.437 pazienti con ictus ischemico cui è stato somministrato rt-PA e.v. in 1203 strutture ospedaliere statunitensi partecipanti al *Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke Registry* tra il primo aprile 2009 e il 30 giugno 2011. Sono stati esclusi i pazienti per i quali non erano disponibili informazioni riguardanti l'uso di warfarin e i valori di INR. L'analisi primaria è stata ulteriormente limitata a pazienti con valori basali di  $INR \leq 1,7$  secondo le raccomandazioni previste dalle linee guida dell'*American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)*. Il trattamento con warfarin è stato definito dall'assunzione di warfarin nei sette giorni precedenti la data indice di ammissione per ictus. I valori basali di INR fanno riferimento alla prima misurazione effettuata dopo l'ingresso in ospedale. L'*endpoint* primario dello studio era rappresentato dall'sICH, definita come un'emorragia cerebrale verificatasi entro 36 ore dall'assunzione di rt-PA, documentata mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica, e da note del medico indicanti un deterioramento clinico attribuibile all'emorragia. Gli *endpoint* secondari includevano emorragie sistemiche gravi o in grado di mettere in pericolo la vita del paziente verificatesi entro 36 ore dall'assunzione di rt-PA, qualsiasi complicazione relativa a rt-PA entro 36 ore dall'assunzione, morte in ospedale e dimissione verso strutture di assistenza specializzate o strutture ospedaliere di riabilitazione. Le complicanze associate a rt-PA includevano sICH, pericolo di vita o emorragie sistemiche gravi o altre complicazioni gravi.



I pazienti con ictus trattati con rt-PA e in terapia con warfarin erano 1802 (7,7%) (mediana INR 1,20; *range* interquartile [IQR], 1,07-1,40). I pazienti trattati con warfarin erano più anziani, presentavano maggiori condizioni di comorbidità e sviluppavano ictus di maggiore gravità. Il tasso di sICH non corretto era più alto nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quello dei pazienti non trattati con warfarin (5,7% vs 4,6%,  $p < 0,001$ ) ma tali differenze non risultavano significative in seguito a correzione rispetto a variabili cliniche basali (*odds ratio* corretto 1,01, 95% CI, 0,82-1,25). Analogamente non vi erano differenze significative tra i pazienti trattati con warfarin e quelli non trattati per emorragie sistemiche gravi (0,9% vs 0,9%; OR corretto 0,78, 95% CI, 0,49-1,24), qualsiasi complicanza legata a rt-PA (10,6% vs 8,4%; OR corretto 1,09, 95% CI, 0,93-1,29), e morte in ospedale (11,4% vs 7,9%; OR corretto 0,94, 95% CI, 0,79-1,13). Tra i pazienti trattati con warfarin e con INR uguale o inferiore a 1,7, il grado di attività anticoagulante non era associata in modo statisticamente significativo al rischio di sICH (OR aggiustato: 1,10 per aumento INR di 0,1 unità, 95% CI, 1,00-1,20;  $p = 0,6$ ).

Diversi problemi devono essere considerati nell'interpretazione dei dati dello studio, quali *bias* di selezione associabili alla natura retrospettiva e osservazionale dello studio stesso. Altri problemi riguardano qualità e recupero dei dati relativi ad esami laboratoriali e strumentali dei pazienti in studio. I valori basali di INR, ad esempio, dovrebbero essere misurati al momento dell'ingresso in ospedale, ma non sempre è stato possibile verificare se tali valori erano precedenti o successivi al trattamento con rt-PA. Problemi analoghi riguardano i risultati delle TC e della risonanza magnetica che sono stati interpretati localmente e per i quali non è stata possibile effettuare una revisione successiva. È inoltre importante sottolineare che il GWTG-Stroke Registry è un programma al quale le strutture ospedaliere aderiscono in base al loro interesse nel miglioramento della qualità della gestione dell'ictus e alla possibilità di rispettare le indicazioni previste, dunque resta da valutare la generalizzazione dei risultati ad ospedali non aderenti al GWTG-Stroke Registry.

Complessivamente questi risultati forniscono un supporto alle attuali raccomandazioni fornite dalle linee guida AHA/ASA, confermando il profilo di sicurezza favorevole di rt-PA e.v. in pazienti trattati con warfarin e con INR uguale o inferiore a 1,7 nella pratica clinica.

Nell'editoriale di commento allo studio vengono evidenziati i seguenti aspetti critici:

- I risultati dello studio appaiono sorprendenti in quanto i pazienti in trattamento con warfarin erano in genere più anziani e maggiormente esposti a fibrillazione atriale e quindi associati a maggiore rischio di sviluppo di emorragia intracranica. Studi precedenti avevano indicato età avanzata e storia di ictus cardioembolico come principali fattori di rischio per evoluzioni emorragiche dell'ictus e warfarin è un farmaco appropriato per la fibrillazione atriale in queste categorie di pazienti. Tuttavia, la correzione effettuata in base a questo ed altri fattori di rischio ha evidenziato come warfarin, usato in soggetti con INR uguale o inferiore a 1,7, non sia associato ad un più alto rischio di sICH in questa popolazione.
- 1) L'analisi dei risultati aveva mostrato una tendenza all'aumento del rischio di sICH con l'incremento dei valori di INR. Sebbene le differenze non siano statisticamente significative quando diversi intervalli di INR vengono raggruppati, la rappresentazione dei dati INR come valori continui potrebbe suggerire un incremento del rischio. Lo studio indica inoltre un'apparente riduzione del tasso di sICH in pazienti con INR molto bassi (0,8-0,9) che ricevono rt-PA. Questo risultato indica che valori INR molto bassi potrebbero rappresentare un potenziale fattore di prevenzione del sICH, almeno per alcuni gruppi di pazienti, quali quelli in trattamento con rt-PA che non abbiano ricevuto warfarin in precedenza.
- Nuovi anticoagulanti orali (dabigatran e rivaroxaban) sono stati recentemente approvati per la prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare e ciò solleva la questione dell'utilizzo di rt-PA in caso di ictus ischemico in questi pazienti. In letteratura sono riportati casi isolati al riguardo, ma occorrono specifici studi per valutare la sicurezza dell'uso di rt-PA in pazienti in trattamento con questi nuovi farmaci.
- Più di 1700 pazienti con ictus ischemico acuto, provenienti da circa 1200 ospedali, non hanno ricevuto in questo studio una terapia con rt-PA e.v., pur non presentando elementi

di esclusione. Lo studio evidenzia come i pazienti in trattamento con warfarin e con INR  $\leq$  1,7 possano essere trattati con rt-PA senza incorrere in un significativo aumento del rischio di sICH. Il rischio reale è quello di non trattare pazienti eleggibili e che possono quindi presentare una morbilità prolungata in seguito all'ictus.

**Parole chiave:** Attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA)/warfarin, ictus ischemico, studio osservazionale retrospettivo.

**Conflitto di interessi:** Lo studio ha ricevuto un premio dall'*American Heart Association- Pharmaceutical Roundtable* e da David e Stevie Spina. Il *GWTG-Stroke program* è fornito dall'AHA/ASA ed è attualmente sostenuto in parte da Janssen Pharmaceutical Companies di Johnson & Johnson. Alcuni autori dello studio hanno ricevuto compensi per consulenze da diverse aziende farmaceutiche quali Johnson & Johnson, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutical, Pfizer, Merck, Shering-Plough, Bristol-Myers-Squibb. Il *GWTG-stroke* è stato in passato finanziato da aziende quali Boehringer Ingelheim, Merck, Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceutical Partnership, and the *AHA Pharmaceutical Roundtable*.

**Riferimenti bibliografici:**

Xian Y. et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307:2600-2608.

Alberts M.J. Cerebral Hemorrhage, Warfarin, and Intravenous tPA. The real risk is not treating. *JAMA* 2012; 307: 2637-2638.

**Il metilfenidato per l'ipocinesia e il freezing\* nell'andatura dei pazienti con la malattia di Parkinson sottoposti a stimolazione subtalamica**

A cura del Dott.ssa Elisa Benetti

I disordini dell'andatura nei pazienti con la malattia di Parkinson in stadio avanzato possono essere altamente disabilitanti a causa dell'incremento del rischio di cadute e di lesioni che possono comportare ricoveri di lunga durata. L'ottimizzazione della terapia dopaminergica rimane la principale opzione di trattamento, ma l'incremento delle dosi, necessario per controllare i disordini dell'andatura, è spesso complicato dal peggioramento nelle fluttuazioni della risposta,, dalla confusione e dalla sonnolenza. Inoltre, i farmaci dopaminergici perdono la loro efficacia al progredire della malattia, presumibilmente per lo sviluppo di lesioni non-dopaminergiche, extranigrali. Si sospetta che le lesioni a carico del sistema noradrenergico siano implicate nella patofisiologia dei disordini dell'andatura nell'ultimo stadio della malattia di Parkinson. Il metilfenidato, impiegato per il trattamento del disturbo da iperattività con deficit dell'attenzione in Europa e USA, blocca il *reuptake* della dopamina e della noradrenalina attraverso l'inibizione del loro trasportatore presinaptico, in particolare a livello dello striato e della corteccia prefrontale.

Scopo dello studio, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato vs placebo, è stato valutare l'efficacia di un trattamento di 90 giorni con metilfenidato ad alte dosi in un ampio campione di pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato, sottoposti a stimolazione profonda dei nuclei subtalamici (STN), che presentavano disordini dell'andatura, tra cui il freezing.

Tra il 15 ottobre 2009 e il 16 dicembre 2011 sono stati arruolati, in 13 centri francesi per i disordini del movimento, pazienti con malattia di Parkinson in accordo ai criteri di Gibb (Gibb WRG & Lee AJ, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51: 745-52, 1988) e con età <80 anni, stimolazione dei STN (determinante un miglioramento di almeno il 40% sulla scala unificata per la malattia di Parkinson [UPDRS]<sup>1</sup> parte III in test acuto, dopo 1 anno e senza peggioramento nell'andatura e nella postura durante il primo anno di stimolazione, con un susseguente declino nel controllo dei segni assiali) e disordini dell'andatura da medi a severi (compreso il *freezing*). I disordini dell'andatura sono stati definiti come ipocinesia (punteggio  $\geq$ 2 sulla UPDRS parte II *item* 15), *freezing* (punteggio  $\geq$ 2 sulla UPDRS parte II *item* 14) in condizione levodopa off e punteggio  $\geq$ 2 sulla UPDRS parte III *item* 30, sull'andatura in condizione levodopa on. I criteri di esclusione sono stati: disordini dell'andatura da

stimolazione dei STN, qualsiasi variazione nella stimolazione STN o nella terapia dopaminergica nei 90 giorni precedenti lo studio, impossibilità di camminare senza continua assistenza durante il trattamento, demenza diagnosticata in accordo ai criteri della *Movement Disorders Society* (Emre et al., *Mov Disord* 22: 1689-707, 2007), progressione dei disordini psichiatrici asse I (psicosi, allucinazioni, disordini compulsivi, disordine bipolare e depressione severa) valutati in un'intervista semi-strutturata con un psichiatra (in accordo con *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), disordini medici gravi o instabili, trattamento con simpaticomimetici, inibitori delle monoaminossidasi o oppiacei.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere placebo o metilfenidato 1 mg/kg/die suddiviso in 3 dosi (ore 8:00, 12:00 e 16:00). La dose massima è stata raggiunta entro un periodo di 4 settimane, con incrementi di 0,25 mg/die per settimana. La tollerabilità e la *compliance* sono state valutate ogni 2 settimane. In caso di scarsa tollerabilità è stato ritardato l'aumento di dose di 1 settimana, la dose è stata ridotta a 0,8 mg/kg/die ed è stato chiesto ai centri di raggiungere e mantenere la più alta dose tollerata possibile (almeno 0,8 mg/kg/die).

I criteri di efficacia, valutati al basale (giorno 0) e dopo 90 giorni, sono stati: media delle variazioni nel numero di passi (*outcome* primario) e il tempo necessario al completamento del test *stand-walk-sit* (SWS), il numero di *freezing* e i punteggi sull'UPDRS e sulla scala riguardante la discinesia. Per valutare i potenziali effetti di confondimento legati alla terapia con levodopa, questi criteri sono stati valutati in condizioni standard, con un'acuta esposizione alla levodopa a digiuno (condizioni levodopa off e levodopa on, prima e dopo i 90 giorni di trattamento). *Endpoint* secondari sono stati: la valutazione attraverso il questionario Giladi, la scala per la valutazione dell'andatura (RSGE, parti I-III), la scala ABC, la scala sulla qualità di vita della malattia del Parkinson (PDQ39) e il diario dei pazienti sulle cadute nelle 2 settimane.

Gli autori hanno valutato ogni paziente sullo stato di salute generale, il peso, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e l'elettrocardiogramma ogni 2 settimane dopo la randomizzazione. Inoltre, in uno studio esplorativo, è stato valutato se il metilfenidato riduce il legame con il trasportatore della dopamina nello striato dei pazienti con malattia di Parkinson, infine è stato valutato l'effetto del polimorfismo della catecol O-metiltransferasi Val158Met sugli effetti del metilfenidato sull'andatura, poiché questo polimorfismo sembra influenzare l'attività prefrontale dopaminergica basale ed interagire con la risposta alla levodopa.

Degli 81 pazienti valutati, ne sono stati arruolati 69 (gruppo metilfenidato n=35; placebo n=34). La cui *compliance*, basata sulle interviste e sulla conta delle compresse ogni 2 settimane, è stata superiore al 90%. La dose media è stata di 71 mg/die nel gruppo metilfenidato e 72 mg/die nel gruppo placebo. L'analisi ha dimostrato un effetto positivo significativo del metilfenidato sull'*outcome* primario in condizione levodopa off (numero medio di passi a 90 giorni 33 vs 31 rispettivamente per il gruppo placebo e il gruppo metilfenidato,  $p < 0,017$ ) e in alcuni degli *outcome* secondari: il tempo di completamento relativo all'SWS (24 s vs 20 s,  $p < 0,01$ ), il numero di episodi di *freezing* (7 vs 4,  $p = 0,02$ ) e il punteggio UPDRS (28 vs 24,  $p = 0,002$ ); il numero di episodi di *freezing* nella condizione levodopa on (5 vs 3,  $p = 0,015$ ); il questionario Giladi (29 vs 27,  $p = 0,045$ ), i punteggi RSGE parte I (8 vs 7,  $p = 0,002$ ), RSGE parte III (6 vs 5,  $p = 0,02$ ) e PDQ39 (63 vs 61,  $p = 0,02$ ). Rispetto al placebo il farmaco ha avuto un effetto significativo sulla scala *sleepiness* (11 vs 8,  $p = 0,0041$ ) e UPDRS I parte (2 vs 1,  $p = 0,0045$ ), ma non ha migliorato l'attenzione. Sette pazienti che presentavano moderata apatia al basale dopo il trattamento con il farmaco hanno avuto un miglioramento significativo al giorno 90. Il metilfenidato ha avuto un effetto significativo, rispetto al basale, sulla frequenza cardiaca (70 battiti/min al basale vs 74 battiti/min a 90) e sul peso corporeo (79 vs 76 kg). Un maggior numero di eventi avversi è stato riscontrato tra pazienti trattati con il farmaco (29 nel gruppo metilfenidato vs 15 nel gruppo placebo,  $p = 0,0008$ ), in 5 di questi pazienti è stato necessario ridurre la dose, 3 nel gruppo metilfenidato a causa, rispettivamente, di nausea, extrasistolie ventricolari, cefalea e 2 nel gruppo placebo, 1 per nausea e 1 per cefalea. Due pazienti per gruppo hanno abbandonato lo studio; nel gruppo metilfenidato a causa degli eventi avversi, nel gruppo placebo per mancanza di efficacia. È stato osservato un decremento nella densità dei trasportatori dopaminergici nello striato nel gruppo trattato con il farmaco (potenziale di legame 0,34 al basale vs 0,22 a 90 giorni,  $p < 0,0001$ ). Riguardo al polimorfismo, nella condizione levodopa on, il numero di pazienti con un ridotto numero di episodi di *freezing* era significativamente maggiore nel sottogruppo catecol O-metiltransferasi Val/Val rispetto al sottogruppo catecol O-metiltransferasi Met/Met (3 vs 8,  $p < 0,049$ ). L'effetto risulta opposto nella condizione levodopa off (8 vs 2,  $p < 0,015$ ).

I risultati dimostrano che il trattamento con metilfedinato ha migliorato l'ipocinesia e il freezing nell'andatura in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato sottoposti a stimolazione del nucleo subtalamico. Il metilfedinato rappresenta quindi un'opzione terapeutica per il trattamento dei disordini dell'andatura correlati allo stadio avanzato della malattia di Parkinson. Ulteriori studi sono necessari per la valutazione del rapporto beneficio-rischio a lungo termine.

L'editoriale sottolinea come i disordini dell'andatura, specialmente il *freezing*, siano tra i problemi più comuni nei pazienti con malattia di Parkinson allo stadio avanzato e come, contrariamente all'ipocinesia, nel *freezing* il miglioramento ottenuto in seguito al trattamento dopaminergico o alla stimolazione subtalamica diminuisca nel tempo. Il *freezing* è considerato quindi essere dovuto non solo ad un deficit dopaminergico, ma anche ad altre anomalie che concorrono nella progressione della patologia. I benefici sul *freezing* sono associati ad un incremento nell'attività dopaminergica e, probabilmente, anche noradrenergica. Pazienti con alta attività delle COMT (polimorfismo Val/Val) ottengono una maggior riduzione negli eventi di *freezing* in condizione levodopa on, mentre i pazienti con bassa attività delle COMT (polimorfismo Met/Met) ottengono un maggior beneficio in condizione levodopa off. Questi risultati supportano quindi l'esistenza di un'interazione tra il genotipo COMT e il trattamento dopaminergico, suggerendo che studi di farmacogenomica potrebbero essere utili nell'analizzare i disturbi cognitivi e dell'andatura nella malattia di Parkinson.

Lo studio ha alcuni limiti sottolineati anche nell'editoriale: il rapporto beneficio-rischio è stato valutato a breve termine, dopo solo 3 mesi, quindi i risultati non possono essere generalizzati. L'editorialista sottolinea che, ad esempio, in uno studio in doppio cieco, controllato vs placebo e con un disegno *cross-over* il trattamento con metilfedinato per 6 mesi non ha migliorato in maniera significativa il *freezing* (Espay AJ et al., *Neurology* 2011; 76:1256-62). Inoltre, non sono stati valutati importanti aspetti quali la stabilità posturale e la funzione esecutiva, fattori che potrebbero risultare modificati dal trattamento con il farmaco. Infine, gli effetti riportati nello studio non sono generalizzabili, ma adattabili alla sola popolazione selezionata di pazienti con malattia di Parkinson ricevente stimolazione STN. Ulteriori studi sono necessari per comprendere se altre tipologie di pazienti, non sottoposti a stimolazione subtalamica o con malattia di Parkinson ad uno stadio meno avanzato, possano trarre lo stesso beneficio.

**Parole chiave:** metilfedinato, malattia di Parkinson, disordini nell'andatura

**Conflitto di interesse:** al finanziamento dello studio ha partecipato un'azienda farmaceutica

**Riferimento bibliografico:**

Moreau C. et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11: 589-96.

Rodriguez-Oroz MC. Methylphenidate for freezing of gait in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2012;11: 569-570.

\* Per *freezing* ci si riferisce a episodi transitori, solitamente della durata di qualche secondo, che si verificano durante l'andatura, in cui il paziente è incapace di iniziare o continuare il movimento nonostante l'intenzione di continuare a camminare.

1 La scala UPDRS [Unified Parkinson's Disease Rating Scale] è un sistema molto dettagliato per "a valutazione della gravità dei sintomi della malattia di Parkinson. E' costituita da quattro parti: Parte I (esperienze non-motorie della vita quotidiana), Parte II (esperienze motorie della vita quotidiana), Parte III (valutazione motoria) e Parte IV (complicanze motorie). La scala consente di ottenere una valutazione di tipo numerico tramite la quale è possibile confrontare i risultati del paziente nel corso del tempo e seguire l'evolversi della malattia.



**Profilo di prescrizione regionale di antibiotici tra i bambini italiani**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti ai bambini, anche per il trattamento di patologie che potrebbero essere facilmente autogestite. È stato stimato che circa la metà delle prescrizioni di antibiotici in ambito pediatrico non è necessaria. Tale eccesso deriverebbe sia dall'incertezza della diagnosi del pediatra sia dalle aspettative dei genitori. Esistono, tuttavia, differenze quantitative e qualitative nelle prescrizioni nei diversi paesi. Dai dati del *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) emerge che il consumo di antibiotici in Europa varia dalle 9,2 DID (dose giornaliera per 1000 abitanti) in Russia alle 34,7 in Grecia. L'Italia si posiziona al terzo posto in ordine decrescente, con differenze regionali: tra le 16,1 DID e le 39,9 DID. Esistono tuttavia pochi dati relativi alle prescrizioni nelle singole regioni.

Il presente lavoro si è prefisso di valutare le differenze nelle prescrizioni di antibiotici nelle diverse regioni d'Italia.

Sono state esaminate le prescrizioni di antibiotici a pazienti pediatriche in 8 regioni italiane e relative al 2008; per le regioni Lazio e Abruzzo sono stati utilizzati i dati del 2009 e del 2006, rispettivamente. I dati sono stati ottenuti dai *database* regionali di prescrizione dei farmaci rimborsate dal SSN.

Sono stati analizzati i seguenti parametri: a) il tasso di prevalenza, espresso come numero di individui che hanno avuto almeno 1 prescrizione di un antibiotico in 1 anno diviso per il numero dei residenti di età inferiore ai 14 anni (stima dell'esposizione); b) il tasso di prescrizione, espresso come numero di prescrizioni/bambino (misura del consumo).

La percentuale di prescrizione totale di amoxicillina è stata valutata come il *proxy* primario di utilizzo razionale di farmaci, dal momento che le principali linee guida nazionali ed internazionali indicano il trattamento con l'amoxicillina come quello di prima scelta per le infezioni più comuni in età pediatrica. La distribuzione delle prescrizioni è stata considerata in termini di percentuale di prescrizioni per classe di antibiotico, considerando 4 classi (penicilline, cefalosporine, macrolidi e altri antibiotici); i 10 principi attivi maggiormente prescritti. Le regioni partecipanti allo studio sono state raggruppate secondo l'area geografica: settentrionale (Lombardia, Piemonte, Veneto ed Emilia Romagna), centrale (Umbria e Lazio) e meridionale (Abruzzo e Puglia). È stata inoltre valutata la relazione tra il tasso di prevalenza e i seguenti determinanti: latitudine media, *human development index* (HDI; combina l'aspettativa di vita alla nascita, il livello di istruzione e gli standard di vita), indice di soddisfazione per il SSN, frequenza dei ricoveri (numero di ricoveri per 1000 abitanti <15 anni di età); numero di pediatri ogni 1000 bambini residenti. Sono stati inclusi nella valutazione 4.828.569 bambini, che rappresentano il 58% della popolazione italiana compresa tra 0 e 14 anni di età. Sono state riscontrate differenze nel tasso di prevalenza tra le regioni: dal 42,6% nel Lazio, al 62,1% in Puglia. Il tasso di prevalenza medio è stato del 50,5% (corretto per la numerosità campionaria). Non sono state rilevate differenze rilevanti nel tasso di prevalenza analizzato per sesso. In media, ogni bambino trattato con antibiotici ha ricevuto 2,31 prescrizioni, con un *range* di 2,05 in Veneto e di 2,71 in Puglia. A livello locale, il tasso di prevalenza è stato dal 35,6% al 68,5%, mentre il tasso di prescrizione dal 1,75 al 3,18. Le regioni settentrionali hanno mostrato un tasso di prevalenza medio del 46,5%, quelle centrali del 44,15 e quelle meridionali del 61,1%. È stato osservato un *trend* geografico tra le 3 macroaree che mostrava come nelle regioni meridionali la prevalenza sia maggiore rispetto al resto del Paese. L'Emilia Romagna è stata la regione con il minore coefficiente di variazione (0,03), mentre il Veneto ed il Lazio quelle con il più alto (0,13).

Dall'analisi di correlazioni è emerso una che il tasso di prevalenza correla inversamente con il HDI e positivamente con il numero di pediatri ogni 1000 bambini residenti.

Globalmente, il 53,1% delle prescrizioni ha riguardato le penicilline, con differenze regionali comprese tra il 39,2% in Abruzzo e il 62,5% in Lombardia. A livello locale la percentuale generale di prescrizioni di penicilline è risultata tra il 29,2% e il 71,6%. I macrolidi e le cefalosporine hanno rappresentato il 21,8% e il 23,1% delle prescrizioni, rispettivamente. La regione con il minor numero di prescrizioni per cefalosporine è risultata la Lombardia (18,6%), mentre quella con il maggior numero la Puglia (30,4%). Il *range* di prescrizione dei macrolidi è stato tra il 17,4% per la Lombardia e il 28,8 per l'Abruzzo.



L'amoxicillina+clavulanato è risultato essere l'antibiotico maggiormente prescritto: globalmente, circa 1 bambino trattato su 2 ha ricevuto almeno una prescrizione di una confezione di questa associazione in un anno in 6 regioni su 7, ad eccezione del Veneto. La percentuale di bambini trattati con questo farmaco è stata tra il 39,1% e il 58%.

I 10 principi attivi maggiormente prescritti hanno coperto più del 90% delle prescrizioni in tutte le regioni (range tra il 92,8% per l'Abruzzo e il 97,4% per il Veneto). Il secondo farmaco maggiormente prescritto è stato l'amoxicillina (il primo in Veneto e il quinto in Abruzzo e in Puglia) con una grande variabilità tra le regioni: dal 15,8% in Puglia al 40,3% in Veneto. L'amoxicillina ha coperto l'8,7% delle prescrizioni di antibiotici in Puglia ed il 28,1% in Veneto, con un valore medio del 19%. Tra i macrolidi, la claritromicina è stato l'antibiotico maggiormente prescritto in tutte le regioni (dal 16,8% in Emilia Romagna al 26,2% in Puglia). Almeno 5 cefalosporine sono state tra i 10 principi attivi più prescritti in tutte le regioni: quelle maggiormente prescritte sono risultate il cefaclor e la cefixima. Il ceftriaxone (uso parenterale) è stato il farmaco più prescritto tra le cefalosporine nella maggior parte delle regioni ad esclusione di Veneto e Umbria. La percentuale di bambini trattati con questo farmaco è stata tra l'1,5% in Lombardia e il 5,2% in Puglia.

Gli antibiotici sono ampiamente prescritti ai pazienti pediatrici in Italia con marcate differenze territoriali quantitative e qualitative.

Tra i punti di forza riportati vi è il fatto che le regioni incluse nello studio fossero rappresentative di diverse situazioni economiche, socio-demografiche e geografiche. Inoltre lo studio ha compreso un'ampia popolazione analizzata nello stesso periodo. Questi i limiti individuati dagli autori dello studio: la distribuzione dei dati è risultata sbilanciata verso le regioni meridionali; solamente il 15% della popolazione globale era residente nelle aree meridionali (Abruzzo e Puglia) e questo potrebbe aver determinato una sovrastima della prevalenza nazionale e del tasso di prescrizione, poiché è stato dimostrato che le regioni meridionali hanno un maggior tasso di prevalenza. Inoltre, non erano disponibili le informazioni sulle patologie che hanno portato alla prescrizione.

**Parole chiave:** antibiotici, bambini, studio di farmacoutilizzazione

**Riferimento bibliografico:** Piovani D. et al. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. Eur J Clin Pharmacol (2012) 68:997–1005.

### Utilizzo di rituximab in bambini con sindrome nefrosica idiopatica resistente

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La sindrome nefrosica idiopatica (INS) del bambino è caratterizzata da un continuum di disordini clinici comprendenti: proteinuria grave, ipoalbuminemia, dislipidemia ipercoagulabilità. I meccanismi patogenetici alla base della malattia sono poco conosciuti ad eccezione di alcune gravi forme che riconoscono come meccanismo fondamentale l'alterazione di geni codificanti alcune proteine del podocita. Per le forme non genetiche di INS, la risposta al prednisone da solo o in combinazione con inibitori della calcineurina come ciclosporina o tacrolimus, rappresenta il principale criterio di differenziazione delle forme progressive dalle non-progressive. L'anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20 dei leucociti B rituximab sta emergendo recentemente come potenziale terapia innovativa dell'INS. In piccoli gruppi di pazienti il farmaco si è dimostrato capace di determinare regressione della proteinuria nel breve termine, in bambini con INS in trattamento con prednisone ed inibitori della calcineurina consentendo inoltre l'interruzione del trattamento con questi immunosoppressori. Inoltre, in singoli casi clinici, rituximab si è dimostrato capace di determinare remissione della malattia anche nei casi resistenti al trattamento con prednisone ed inibitori della calcineurina.

Alla luce di questi dati il presente studio, italiano, multicentrico, randomizzato, si propone di valutare l'efficacia di rituximab addizionato alla terapia standard rispetto alla sola terapia

standard in pazienti con INS resistente al trattamento.

Tra il 2007 ed il 2010 sono stati screenati 157 bambini affetti da INS, dei quali ne venivano arruolati nello studio 31 in quattro centri nefrologici pediatrici. 16 pazienti venivano randomizzati a ricevere rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) in doppia dose (alla randomizzazione e dopo 2 settimane) associato a prednisone ed inibitori della calcineurina mentre 15 bambini continuavano la terapia standard. I bambini arruolati avevano un'età media di 8 anni ed una durata media di malattia di 1,5 anni. Al momento della randomizzazione tutti i bambini erano in trattamento con prednisone (dosaggio medio 0,42 mg/kg al giorno [range, 0,1-1,9 mg/kg al giorno]), e la maggior parte di loro riceveva in associazione inibitori della calcineurina in una quantità orale minima necessaria ad ottenere livelli di: 50-100 ng/ml per la ciclosporina e 5-10 ng/ml per tacrolimus. Tutti i bambini presentavano una storia di resistenza ad entrambi i farmaci di almeno 6 mesi prima della randomizzazione (range da 6 mesi a 11,8 anni; media 1,3 anni). Quindici pazienti avevano sviluppato resistenza al trattamento mesi o anni dopo la comparsa della malattia, durante i quali erano diventati dipendenti dagli steroidi o dagli inibitori della calcineurina, quindi venivano definiti "resistenti tardivi". I bambini con resistenza tardiva erano distribuiti similmente nei due gruppi di trattamento. Al momento dell'arruolamento il dosaggio medio di prednisone e di inibitori della calcineurina non differiva tra i due gruppi di trattamento. Terapie aggiuntive come sartani o ACE inibitori sono risultate utilizzate nella stessa proporzione tra i due gruppi di trattamento, così come le caratteristiche al basale dei soggetti, quali proteinuria, funzionalità renale, albumina serica e colesterolemia.

Il valore medio geometrico della proteinuria al basale ed al termine dello studio era rispettivamente, 2,7 (95% intervallo di confidenza [CI], 1,7-4,2) g/d/m<sup>2</sup> e 1,8 (95% intervallo di confidenza [CI], 0,9-3,4) g/d/m<sup>2</sup> tra i controlli e 2,4 (95% CI, 1,7-3,5) g/d /m<sup>2</sup> e 1,4 (95% intervallo di confidenza [CI], 0,9-2,8) g/d/m<sup>2</sup> per il gruppo di bambini assegnati al rituximab. Sei bambini con resistenza tardiva (ugualmente distribuiti nei due gruppi di trattamento) ottenevano remissione della proteinuria a fine trattamento, di conseguenza il dosaggio di prednisone e di inibitori della calcineurina veniva ridotto in questi pazienti. Rituximab non ha ridotto la proteinuria dopo 3 mesi di trattamento (modello 1; analisi della covarianza modello aggiustato per proteinuria basale). L'effetto del rituximab risultava maggiore, ma non significativo, in quei soggetti che avevano risposto alla terapia standard in un primo momento e che erano diventati successivamente resistenti (modello 2; analisi secondaria prespecificata). Nessun altro fattore (compresi i referti istologici) ha influito sui risultati o modificato l'azione del rituximab. La conta dei linfociti B CD20 positivi si è ridotta a <1% in tutti i pazienti trattati con rituximab, al primo mese di trattamento. Dopo 3 mesi, il CD20 era ancora indeterminabile in tutti i pazienti in terapia con rituximab, eccetto un solo caso. Ai pazienti del gruppo di controllo venivano offerte, dopo 3 mesi di trattamento, terapie alternative come plasmaferesi o immunoassorbimento su proteina A. I pazienti assegnati a rituximab venivano monitorati per ulteriori 3 mesi, al termine dei quali non si è osservata modificazione della proteinuria (valore medio geometrico, 1.36 [95% CI, 0.65-2.87] g/d/m<sup>2</sup>), tali pazienti erano sottoposti inoltre a monitoraggio di sicurezza per ulteriori 12 mesi.

Durante il trattamento con rituximab si sono presentati eventi avversi anche gravi. Un paziente ha sviluppato una severa reazione allergica con broncospasmo ed ipotensione durante la seconda infusione di rituximab che ha portato all'interruzione del trattamento con l'anticorpo ed al ricovero del paziente. Un altro bambino ha presentato una grave reazione allergica alla clorfenamina durante la premedicazione precedente l'infusione dell'anticorpo, anche in questo caso il trattamento con rituximab è stato interrotto. Altri effetti collaterali minori comprendevano: dolore addominale (quattro casi), rash cutaneo (tre casi), media dispnea (2 casi). Dopo 18 mesi di *follow-up* non sono stati osservati importanti effetti collaterali.

Alla luce dei dati ottenuti questo studio ha dimostrato che il trattamento con rituximab non modifica dopo 3 mesi la proteinuria in bambini con INS resistente al trattamento con prednisone o inibitori della calcineurina. Rituximab non dovrebbe essere quindi considerato come opzione terapeutica alla terapia standard specialmente in pazienti non responsivi ab initio.

**Parole chiave:** studio multicentrico, sindrome nefrosica idiopatica (INS), rituximab.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Riferimento bibliografico:** Magnasco A et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1117-24.

**Cambiamenti nella funzione renale associati al fenofibrato e correlazione con gli outcome clinici tra gli individui con diabete tipo 2: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

I fibrati, incluso il fenofibrato, sono stati utilizzati come farmaci ipolipemizzanti per più di quattro decenni. Sebbene la FDA ha recentemente rilasciato una comunicazione riguardante la mancanza di beneficio incrementale del fenofibrato rispetto alla monoterapia con statine, in particolare sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD), rimane un farmaco importante per l'effetto sulla riduzione dei livelli di trigliceridi ed è il fibrato più comunemente prescritto sia negli Stati Uniti sia in Canada. Una recensione di diversi studi clinici sul fenofibrato ha evidenziato un aumento dei livelli di creatinina serica in relazione alla terapia con fenofibrato, tuttavia, le caratteristiche di questo aumento e le possibili interazioni farmacologiche che l'hanno potuto determinare non sono state ben caratterizzate. L'ACCORD *Lipid Study* offre l'opportunità di comprendere meglio l'eziologia e le conseguenze dell'aumento della creatinina serica in pazienti in trattamento con fenofibrato.

Gli obiettivi dello studio sono stati determinare: le caratteristiche dei pazienti con aumento della creatinina serica dopo l'assunzione di fenofibrato, un modello longitudinale di elevazione della creatinina in tali pazienti e se l'aumento della creatinina serica può essere un predittore di cambiamenti della funzione renale o di un incremento del rischio di outcome cardiovascolari.

L'ACCORD *Lipid Study* è uno studio con disegno fattoriale 2x2 condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2. Gli arruolamenti dello studio ACCORD sono iniziati a Gennaio 2001 e sono stati completati a Ottobre 2005. Lo studio è stato sponsorizzato dal *National Heart Lung and Blood Institute* con la partecipazione di 77 centri clinici in USA e Canada. Dei 10251 partecipanti dello studio ACCORD, 5518 sono stati assegnati al *Lipid Study* e randomizzati a ricevere in cieco fenofibrato 160 mg o placebo, in aggiunta alla terapia in aperto con simvastatina. Il dosaggio delle statine è stato aggiustato al fine di raggiungere un *target* di colesterolo LDL per la protezione cardiovascolare primaria e secondaria. Non sono state permesse altre terapie ipolipemizzanti concomitanti. Lo studio è stato concluso a Giugno 2009. Sono stati considerati eleggibili i partecipanti affetti da diabete mellito di tipo 2, con HbA1c tra 7,5% e [59 mmol/mol] e 11% [96,72 mmol/mol], di età compresa tra 40 e 79 anni con CVD o tra 55 e 79 con evidenze di CVD subcliniche o in presenza di due o più fattori di rischio addizionali per CVD. Inoltre, i partecipanti per essere eleggibili per il *Lipid Study*, dovevano presentare i seguenti criteri di inclusione: una stima, in assenza di terapia con statina, del livello di colesterolo LDL di 1,55-4,65 mmol/l; un livello di colesterolo HDL <1,42 mmol/l per le donne e i partecipanti neri o <4,5 mmol/l per tutti gli altri gruppi; un livello di trigliceridi <8,5 mmol/l se non trattato o <4,52 mmol/l se trattati con ipolipemizzanti orali. Sono stati esclusi i soggetti con creatinina <132,6 µmol/l a causa dell'uso di metformina nello studio. Un mese dopo la randomizzazione, i pazienti hanno iniziato sia la terapia con fibrato sia con il placebo. Il dosaggio di simvastatina assunta durante lo studio è stato di 20-40 mg/die e gli aggiustamenti posologici sono stati effettuati sulla base del profilo di rischio e del livello di colesterolo LDL. La dose iniziale di fibrato è stata di 160 mg/die. Nel 2004, il dosaggio del fenofibrato è stato valutato in relazione al tasso di filtrato glomerulare stimato (eGFR) usando la *Modification of Diet in Renal Disease equation* (MDRD)\*. I partecipanti con eGFR ≥ 50 ml min<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup> hanno ricevuto 160 mg/die di fenofibrato o del corrispondente placebo; i partecipanti con eGFR tra 30 e 50 ml min<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup> hanno ricevuto 54 mg/die di fenofibrato o placebo. Se eGFR scendeva al di sotto di 30 ml min<sup>-1</sup> 1,73 m<sup>-2</sup> in due occasioni consecutive, il fenofibrato (ma non la statina) veniva interrotto permanentemente. Per i partecipanti che hanno presentato un aumento della

creatinina di almeno il 20% rispetto alla misurazione al basale, tale aumento è stato associato al fenofibrato (FACI, *fenofibrate-associated creatinine increase*). Sono state inoltre, valutate l'albumina urinaria, la microalbuminuria (rapporto albumina/creatinina  $\geq 3,5$  mg/mmol ma  $<35$  mg/mmol) e la macroalbuminuria (rapporto albumina/creatinina  $\geq 35$  mg/mmol). Dei 5518 partecipanti al *Lipid Study*, 2765 sono stati randomizzati a fenofibrato e statina e 2753 a placebo e statina. La creatinina basale era  $70,92 \pm 17,54$   $\mu\text{mol/l}$  nel braccio fenofibrato e  $70,92 \pm 17,54$   $\mu\text{mol/l}$  nel braccio placebo. Alla visita a 4 mesi, la creatinina serica era aumentata a  $83,12 \pm 23,64$   $\mu\text{mol/l}$  nel braccio fenofibrato e non si era modificata nel braccio placebo ( $70,16 \pm 17,54$   $\mu\text{mol/l}$ ). Questa differenza è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Dei 2523 (91%) partecipanti assegnati al gruppo fenofibrato, 1212 (48%) incontravano i criteri per FACI ( $>20\%$  d'incremento della creatinina serica) comparati ai 223 (9%) pazienti del braccio placebo. Dei 1191 partecipanti del gruppo FACI, 316 (26%) hanno avuto una riduzione del dosaggio del fenofibrato e 419 (35%) hanno interrotto il trattamento dopo la visita 4. Tra i 1271 partecipanti con un aumento  $<20\%$  della creatinina serica (no FACI), 235 (18%) ha avuto una riduzione del dosaggio del fenofibrato e 327 (26%) hanno interrotto il trattamento dopo la visita 4. I partecipanti che sono stati maggiormente propensi a sviluppare FACI sono stati di sesso maschile e bianchi non ispanici, con una lunga durata del diabete, con patologia renale pre-esistente definita dalla presenza di micro o macroalbuminuria al basale, randomizzati al gruppo della glicemia intensiva, o con storia di CVD al basale. Un ampio numero di partecipanti nel gruppo FACI è stato trattato al basale con ACE-inibitori, diuretici dell'ansa o diuretici tiazidici. È stata anche osservata un'associazione tra il trattamento con un tiazolidinedione (TZD) nei primi 4 mesi dello studio e FACI. I partecipanti nel gruppo FACI hanno mostrato una creatinina media più bassa al basale e un rapporto logaritmico albumina/creatinina urinarie più alto. I livelli di colesterolo LDL sono stati più bassi nei partecipanti con FACI comparati con quelli senza, e i livelli di trigliceridi più alti. Nessuna differenza è stata osservata nel colesterolo HDL basale o nei valori basali di pressione sanguigna (BP). La valutazione dei cambiamenti nelle caratteristiche cliniche ha evidenziato che i partecipanti con FACI hanno avuto un incremento medio maggiore del colesterolo HDL e una maggiore riduzione del livello di trigliceridi, una riduzione maggiore nella BP sistolica e diastolica. Non sono state riscontrate differenze significative nella relazione tra lo stato FACI e la microalbuminuria, la macroalbuminuria o la patologia renale in fase terminale, i cambiamenti medi nel rapporto albumina/creatinina urinarie, o il verificarsi di eventi CVD fatali o non fatali.

Questo studio presenta alcune limitazioni: la generalizzazione dei risultati ai soggetti senza diabete è limitata; il *cut-point* definito in un aumento  $>20\%$  della creatinina serica è basato su considerazioni cliniche ed è arbitrario; un *cut-point* diverso potrebbe alterare i risultati. Infine, non si dispone di dati su altri indicatori della funzione renale come la cistatina o altre misurazioni più rigorose e dirette della funzione renale come la *clearance* dell'inulina. Punto di forza dello studio è rappresentato dalla dimensione del campione e dal periodo prolungato di durata dello studio che hanno potuto fornire stime stabili dell'aumento della creatinina. Inoltre, sono stati identificati fattori come l'età avanzata, il sesso maschile e una pre-esistente CVD quali fattori di rischio per l'aumento della creatinina serica ed è stato riscontrato che tale rischio era più alto nei pazienti trattati con TZD e alcune classi di antipertensivi.

In conclusione, sono state identificate le caratteristiche cliniche che permettono di prevedere quali pazienti diabetici trattati con fenofibrato potrebbero presentare un incremento della creatinina serica. È stato anche confermato che il trattamento con fenofibrato non comporta effetti avversi a lungo termine sulla funzione renale e che i soggetti che hanno mostrato un incremento della creatinina potrebbero essere più sensibili agli effetti benefici del fenofibrato con maggiori benefici clinici in termini di riduzione dei livelli di trigliceridi e di incremento del colesterolo HDL.

Nel contesto di un'attenta sorveglianza della funzione renale e di una riduzione del dosaggio del fenofibrato, non è stata osservata una maggiore incidenza di malattia renale o outcome cardiovascolari in soggetti con FACI.

**Parole chiave:** fenofibrato, funzione renale, ACCORD *Lipid Study*.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute, da altri istituti di ricerca e da diverse aziende farmaceutiche.

### Riferimenti bibliografici

Bonds DE et al. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia*. 2012;55i:1641-50.

\* *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation: è un metodo accurato di stima del GFR mediante l'equazione:  $186 \times \text{Creat}^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203} \times K1$  (razza bianca =1; razza nera =1,21)  $\times K2$  (maschio = 1; femmina = 0,742).*

### **Trial randomizzato controllato sulla clonidina ad uso topico nel trattamento del dolore neuropatico diabetico**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Una neuropatia dipendente dalla lunghezza, caratterizzata da dolore in genere percepito ai piedi, è una delle più comuni complicanze del diabete. L'efficacia analgesica dei farmaci orali pregabalin e duloxetina nella neuropatia diabetica dolorosa (PDN) è altamente variabile e molti pazienti hanno delle difficoltà a causa degli effetti collaterali. È pertanto auspicabile trovare terapie alternative.

Questo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, condotto negli Stati Uniti, ha indagato l'effetto analgesico della clonidina per via topica al variare del dolore causato dall'applicazione di capsicina per via topica in prossimità del piede.

Lo studio, ha previsto diverse fasi: *screening* dei partecipanti (28 ± 7 giorni dalla visita al basale), valutazioni al basale (7 giorni prima del trattamento), trattamento (12 settimane in doppio cieco), e *follow-up*. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di neuropatia sensoriale «lunghezza-dipendente» dolorosa ai piedi, attribuibile al diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2.

Sono stati esclusi i pazienti con evidenza clinica di altre cause del dolore al piede (es, neuroma di Morton, sindrome del tunnel tarsale, fascite plantare), con un'altra condizione dolorosa di elevata intensità, in una condizione di instabilità medica/psicologica, o con una lesione aperta nella zona di applicazione dei gel. È stata registrata l'intensità media del dolore ai piedi nelle 24 ore utilizzando una scala numerica di misurazione del dolore (*numerical pain rating scale* NPRS). I soggetti eleggibili (punteggio del dolore ≥ 4; diari > 80% completato) sono stati sottoposti a misurazioni di base che includevano la rivalutazione previste per lo *screening*, il completamento di questionari, valutazioni di laboratorio (compreso la misurazione dei livelli plasmatici della clonidina). A un sottogruppo di partecipanti è stato prelevato un campione di cute (3 mm), 6 cm al di sopra l'ankle di ogni gamba per quantificare la densità di fibre nervose intra-epidermide. I questionari hanno compreso: il *Brief Pain Inventory* (BPI), per valutare il dolore e il funzionamento; il *Chronic Pain Sleep Inventory* (CPSI) per valutare il sonno. La valutazione della depressione e dell'ansia è stata condotta con il *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Il *Clinician e il Patient Global Impressions of Change* (CGIC, PGIC rispettivamente) sono stati somministrati al base per la valutazione autonoma del ricercatore e del paziente della variazione complessiva dello stato del dolore alla visita finale della fase di trattamento.

Durante lo *screening* è stata applicata capsicina (0,1%) su un'area di 1 cm di diametro della regione pretibiale a metà tra il polpaccio e la caviglia di entrambe le gambe. Un bendaggio occlusivo è stato applicato sopra il sito di applicazione della capsicina e lasciato in sede per 30 minuti. È stato quindi valutato il dolore da capsicina su una scala 0-10 (SNMD) per ogni gamba. I partecipanti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1, in blocchi per ricevere clonidina (0,1%, gel) o placebo. I soggetti sono stati stratificati in relazione alla gravità del dolore al basale, in modo tale che un numero simile di pazienti con dolore moderato e grave fosse incluso nel gruppo trattamento attivo e in quello placebo. Il farmaco in studio è stato applicato dal paziente a entrambi i piedi alla mattina, al pomeriggio e alla sera. I contenitori di



gel di clonidina erogavano 0,65 g di gel per dose. La dose totale giornaliera era di 3,9 mg clonidina (2 piedi, 3 volte/die; 0,65 mg x 6).

Dei 464 soggetti valutati, 179 sono stati effettivamente randomizzati, 90 al gruppo placebo e 89 al gruppo clonidina. I 2 gruppi randomizzati sono stati ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche demografiche (età media 58 anni; femmine circa 52%; bianchi circa 55%). Il livello medio di dolore al basale era di 6,5. A 9 soggetti è stato diagnosticato il diabete di tipo 1; uno aveva una forma a eziologia mista, cosiddetto diabete di tipo 1,5, e tutti i soggetti rimanenti diabete di tipo 2. La durata media del diabete è stata di 10 anni, con una media di durata del dolore di 3 anni. L'uso concomitante di farmaci per il dolore neuropatico è stato, nel complesso, del 44% (39% nel gruppo clonidina e 48% nel gruppo placebo).

Il dolore nella popolazione *intent-to-treat* è diminuito nel tempo. A 12 settimane, la diminuzione del dolore nel gruppo clonidina (punteggio SNMD -2,3; 0-10) è stato maggiore rispetto al gruppo placebo (-1,7, P=0,07). Le variazioni dei punteggi BPI, CPSI, e HADS non hanno raggiunto la significatività statistica.

La capsaicina ha evocato dolore nel 45% dei soggetti (48% nel gruppo clonidina e 41% in quello placebo). Tra i soggetti che non hanno risposto alla capsaicina (n=99), la clonidina non ha esercitato effetti differenti dal placebo in qualsiasi momento. Tuttavia, tra i soggetti che hanno percepito un qualsiasi livello di dolore dalla applicazione della capsaicina, la clonidina è stata significativamente più efficace del placebo (differenza media =0,9, IC 95%, 0,01-1,76, p <0,05). L'entità della differenza tra i pazienti del gruppo clonidina e quelli del gruppo placebo è stata più accentuata all'aumentare del punteggio di dolore da capsaicina. Tra i soggetti con un punteggio di dolore da capsaicina  $\geq 2$  (0-10), la riduzione media del dolore è stata di 2,6 punti (0-10), nel gruppo clonidina, rispetto al 1,4 nel gruppo placebo (differenza media = 1,2, IC 95% 0,21-2,22, p=0,01). Non sono state osservate differenze tra i soggetti di sesso maschile e femminile per quanto riguarda la risposta alla capsaicina, né sono stati identificati differenze etniche o razziali. I soggetti *responder* alla capsaicina, inoltre, non hanno presentato differenze significative rispetto ai non-*responder* nella durata del diabete, durata del dolore neuropatico, HbA1c al basale e dolore al basale.

Il gel di clonidina riduce significativamente il livello di dolore del piede in soggetti diabetici con neuropatia dolorosa con nocicettori funzionali (ed eventualmente sensibilizzati) della pelle colpita come rivelato dal test con capsaicina topica. Lo *screening* della funzione dei nocicettori cutanei può aiutare a distinguere i candidati per la terapia topica del dolore neuropatico.

Questo studio fornisce il supporto al test quantitativo sensoriale che può aiutare ad identificare il trattamento appropriato per un dato paziente. Il trattamento con clonidina è risultato sicuro e senza gli effetti collaterali tipicamente associati con terapie sistemiche. Sarebbero auspicabili ulteriori ricerche per corroborare l'efficacia e la sicurezza della clonidina topica come trattamento del PDN ed, eventualmente, altri stati di dolore neuropatico.

**Parole chiave:** Clonidina gel, neuropatia diabetica, RCT.

**Conflitti d'interesse:** Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto contributi da Arcion Therapeutics.

**Riferimento bibliografico** Ostergaard K. et al Long-term use of antiplatelet drugs by stroke patients: a follow-up study based on prescription register data. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 [Epub ahead of print].

**N.B.** La clonidina gel descritta nell'articolo non è disponibile in Italia.

---

- **Dispositivi medici in evidenza** -

---

**Minimizzazione dell'errore preanalitico nell'analisi farmacocinetiche e nel monitoraggio terapeutico: focus sulla somministrazione di farmaci per via endovenosa**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La somministrazione endovenosa di farmaci è ritenuta la via più appropriata per garantire un rapido e corretto rilascio di una dose specifica di farmaco, anche se esistono una serie di fattori che possono influenzare i tempi di inizio e fine ed il tasso di infusione continua di farmaco, con conseguenti effetti sull'analisi farmacocinetica. I fattori principali coinvolti sono il tipo di dispositivo medico impiegato, l'assemblaggio della linea di infusione, le procedure di riempimento e svuotamento della linea all'inizio e alla fine dell'infusione.

Per la somministrazione di farmaci per via endovenosa vengono impiegati due sistemi ad infusione, la flebolisi a goccia e la pompa a siringa. Fattori che possono influenzare la farmacocinetica sono la lunghezza e il volume delle linee di infusione, i tempi di inizio e fine dell'infusione, le procedure di preparazione e riempimento delle linee. Nelle sperimentazioni cliniche di fase I e II, queste procedure sono di solito assenti dal momento che si utilizzano linee da infusione già preriempite col farmaco al fine di garantire un immediato inizio della somministrazione. Nella pratica clinica giornaliera esistono regole precise su come avvinare le linee di infusione, che possono essere diverse fra ospedali.

Scopo del presente studio è stato determinare l'influenza di alcuni fattori sulla farmacocinetica di farmaci somministrati per via endovenosa, quali: i) i tempi di inizio e fine dell'infusione con due differenti dispositivi medici; ii) la percentuale residua di farmaco rilevata nella linea di infusione alla fine della somministrazione in relazione al flusso applicato, alle pratiche di avvinamento della linea di infusione all'inizio e alle procedure di lavaggio delle queste alla fine dell'infusione.

Lo studio è stato condotto dai ricercatori del *Department of Pediatric Oncology and Hematology, University Children's Hospital Muenster* (Muenster, Germania) che hanno valutato due diversi dispositivi medici, la flebolisi (composta da pompa Infusomat®fmS, tubo ProSet Original-Infusomat-infusion e collettore Discifix-3-gang) e la pompa a siringa (costituita da Perfusor sicura FT syringe driver, tubo Original Perfusor-infusion e collettore Discifix-3-gang), entrambi acquistati da B. Braun e provvisti di port Ambix Noncor Plus port needle, fornito da Fresenius Kabi. Lo spazio vuoto è stato misurato per entrambi ed è stato rilevato essere pari a 8 ml per la pompa a siringa mentre di volume variabile per la flebolisi per la presenza di una camera di gocciolamento che può essere riempita con quantità diverse di liquido e per questo si è deciso di standardizzare il volume a 32.5 ml. Si sono utilizzate due soluzioni colorate, a base di *Trypan blu* o di doxorubicina, fornita dalla farmacia dell'ospedale. Sono state saggiati i seguenti tassi di flusso: 50 e 200 ml/ora per la flebolisi, e 25 e 50 ml/h per la pompa a siringa. Campioni di liquido sono stati raccolti all'uscita della cannula ad intervalli precisi ed analizzati tramite spettroscopia UV alla lunghezza d'onda di 570 e 492 nm. Le prove sperimentali sono state volte a determinare la cinetica di inizio e di fine della somministrazione, l'influenza di diverse configurazioni dei dispositivi sulla curva concentrazione plasmatica-tempo del farmaco, e la percentuale di dose di farmaco persa con l'uso di diversi volumi di lavaggio delle cannule. Infine è stata valutata la percentuale di dose di farmaco persa durante uno studio clinico multicentrico di fase II (*Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4143-9) dove i parametri di infusione sono stati standardizzati per la somministrazione di caspofungina, o di amfotericina B liposomiale, o di entrambi i farmaci somministrati tramite flebolisi a pazienti trattati con cellule staminali ematopoietiche allogeniche.

I risultati hanno evidenziato una variabilità sui tempi richiesti dal farmaco per passare dalla sacca da infusione o siringa e raggiungere la cannula e successivamente una concentrazione costante nel sangue (*steady-state*). In particolare il raggiungimento dello *steady-state* è risultato variare da tempi brevissimi fino a tempi più lunghi (48 minuti per la flebolisi con un flusso ridotto pari a 50 ml/ora). In questo caso si è scoperto che la causa principale del ritardo di somministrazione dipendeva dall'elevato gradiente di concentrazione, con conseguente difficoltà nella determinazione del tempo di inizio e fine dell'infusione. Nella maggior parte delle

configurazioni impiegate per i due dispositivi medici si è evidenziato che il lavaggio della linea di infusione con un volume paragonabile a quello della cannula stessa ha determinato una perdita nella dose di farmaco pari al 5%. La perdita è risultato essere pari al 10% nel caso di somministrazione di piccole dosi di farmaco con la pompa a siringa. La standardizzazione dei parametri di infusione nello studio clinico di farmacocinetica di due antifungini ha permesso di ridurre a valori inferiori all'1% la quantità di dose di farmaco persa nella linea di infusione alla fine della somministrazione.

In conclusione la presente ricerca ha evidenziato l'importanza della scelta del sistema di infusione, dell'applicazione di procedure operative standard per la somministrazione di farmaci per via endovenosa nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche post-marketing volte all'analisi farmacocinetica di farmaci.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** farmacocinetica, fleboclisi pompa a siringa, dispositivi medici

#### Riferimento bibliografico

Kontny NE et al. Minimization of the Preanalytical Error in Pharmacokinetic Analyses and Therapeutic Drug Monitoring: Focus on IV Drug Administration. *Ther Drug Monit.* 2012;34:460-466.

### Dispositivi a flusso continuo e infezioni percutanee: *outcome* clinici

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Sebbene l'uso di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra a flusso continuo (LVAD) sia diventato lo standard, la complessità del dispositivo e della gestione del paziente rimangono problematici, in particolare per quanto concerne il rischio di infezioni percutanee, complicanza post-impianto grave.

Scopo di questo studio è stato caratterizzare le infezioni al sito di percutaneo in riceventi dispositivi a flusso continuo e determinare se le infezioni al sito di iniezione sono associate a morte o altri eventi avversi.

Sulla base delle definizioni dell'*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) Registry* gli eventi avversi infettivi nella terapia LVAD sono stati classificati come: infezioni maggiori (infezione clinica con dolore, febbre, drenaggio, e/o leucocitosi, trattata con antimicrobici non profilattici); infezione localizzata non dovuta al dispositivo (infezione localizzata a qualsiasi organo, sistema o regione senza evidenza di coinvolgimento sistemico, e associata a evidenza batterica, virale, fungina o protozoaria e/o richiedente trattamento); infezione al sito percutaneo (cultura cutanea o del tessuto intorno alla *driveline* o dal tessuto circostante l'alloggiamento esterno di una pompa impiantata nel corpo positiva e accoppiata alla necessità di un trattamento antimicrobico in presenza di evidenza clinica di infezione come dolore, febbre, drenaggio o leucocitosi); infezione dei componenti interni della pompa, nel tratto intra-flusso o extra-flusso (infezione delle superfici del LVAD contenute in sangue documentata da cultura positiva); sepsi (evidenza di coinvolgimento sistemico manifestata da una cultura ematica positiva e/o ipotensione).

I dati sono stati ottenuti dall'*INTERMACS national registry*, che comprende 95 centri di impianto VAD. Sono stati inclusi tutti i pazienti adulti ( $\geq 19$  anni) che avevano ricevuto un LVAD tra il giugno 2006 ed il settembre 2010.

Per determinare i fattori di rischio per lo sviluppo di infezione percutanea i seguenti dati pre-impianto sono stati analizzati: caratteristiche demografiche (età, razza, sesso, area di superficie corporea, BMI, stato civile e istruzione); caratteristiche cliniche (diabete, ascite, uso di inotropi, BPCO, eziologia della cardiomiopatia, storia di cancro, fumo, abuso di alcolici, profilo INTERMACS, malattia vascolare periferica, malattia cerebrovascolare, infezioni pre-impianto); caratteristiche emodinamiche (pressione sanguigna, diametro del ventricolo sinistro

al termine della diastole, pressione arteriosa polmonare, resistenza vascolare polmonare e frazione di eiezione ventricolare sinistra e destra); variabili di laboratorio (sodiemia, creatinina, azoto ureico, colesterolo, transamiasani, albumina, pre-albumina, INR, e conta dei globuli bianchi).

Durante lo studio i dispositivi per il supporto circolatorio meccanico sono stati impiantati in 3389 pazienti, di cui 2950 sottoposti a impianto primario di una pompa intra-corporea. Di questi ultimi 2006 hanno ricevuto un LVAD. Il *follow-up* mediano è stato di 8,1 mesi (*range* 0,016-29,2 mesi), per un totale di 1350,9 anni/paziente. L'infezione maggiore localizzata non dovuta al dispositivo più frequente è stata la polmonite (23%; 272/2006), seguita dalla sepsi (20%; 239/2006).

È stato documentato un totale di 1197 infezioni percutanee, di cui 239 pazienti che avevano ricevuto un dispositivo a flusso continuo (163 pazienti hanno sviluppato 1 infezione percutanea, 29 ne hanno sviluppato 2, 3 ne hanno sviluppato 3, 1 ne ha sviluppato 4 e 1 ne ha sviluppato 5). Il tempo medio per lo sviluppo di un'infezione percutanea è stato 6,6 mesi (*range*, 0.2-22.5 mesi).

La natura dell'infezione è stata la seguente: batterica in 87,5%, fungina nell'1% e sconosciuta nel 11,5% dei casi.

La maggior parte dei pazienti (86,5%) è stata trattata solo con antimicrobici, mentre 30 pazienti (12,5%) hanno richiesto in aggiunta la rimozione chirurgica e per 2 pazienti la terapia non è stata riportata.

A 1 anno dall'impianto, l'infezione percutanea è stata sviluppata nel 19% dei riceventi un LVDA.

L'analisi multivariata ha dimostrato che solo la giovane età è fattore predittivo di infezione percutanea (*hazard ratio*, 1,20;  $p=0.0001$ ) con un aumento del rischio del 20% per ogni 10 anni di incremento.

I pazienti che non avevano sviluppato infezione percutanea avevano un beneficio sulla sopravvivenza significativo ( $p\leq 0,004$ ).

Ventitre pazienti con LVAD sono morti dopo lo sviluppo di infezione percutanea. La causa più comune è stata la sepsi (26,1%).

Tra i limiti sottolineati dagli autori, le caratteristiche dell'INTERMACS *Registry* che non permette di identificare l'organismo responsabile dell'infezione né consente di stabilire una relazione causa-effetto diretta. La natura retrospettiva dello studio costituisce un altro limite importante. Inoltre, i dati riflettono solo l'esperienza con il dispositivo Heart-Mate II in quanto l'unico con destinazione d'uso LVAD, e quindi non possono essere applicati ad altre tecnologie a flusso continuo in uso clinico. In aggiunta, i dati non permettono di distinguere tra infezioni ricorrenti e nuovi episodi, non sono disponibili dettagli sul trattamento chirurgico eventualmente richiesto e le definizioni riportate dall'INTERMACS non sono standardizzate.

Gli autori concludono che l'eliminazione di driveline percutanei in favore di dispositivi completamente impiantabili, alimentati da un sistema di trasferimento di energia transcutaneo che non richieda piercing della cute potrebbe fornire la soluzione ottimale al problema delle complicanze infettive che limita il successo a lungo termine della terapia LAVD. Tuttavia, diversi criticismi e problematiche tecniche devono essere risolti prima che questa possa diventare una realtà concreta.

**Parole chiave:** dispositivi di assistenza ventricolare sinistra a flusso continuo - LVAD, infezioni percutanee, dispositivi medici.

**Conflitto d'interesse:** Alcuni autori dichiararono di ricevere finanziamenti da diverse ditte.

**Riferimento bibliografico:** Goldstein DJ et al., Continuous-flow devices and percutaneous site infections: Clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2012; Epub PMID: 22766022.

**Caratteristiche e facilità d'uso di un ago cannula con sistema di sicurezza**

A cura del Dott. Dario Botti

Il rischio professionale di contagio da patogeni pericolosi trasmissibili per via ematica rappresenta la sfida più importante per la medicina preventiva. Anche se le raccomandazioni nell'evitare punture accidentali fra il personale sanitario si basano sull'utilizzo di *device* "in sicurezza", questi non sono ampiamente diffusi nella pratica standard.

Questo studio ha lo scopo di valutare, fra personale infermieristico qualificato, le caratteristiche e la maneggevolezza del sistema di sicurezza del sistema Pegasus, della ditta Becton Dickinson, rispetto al medesimo device sprovvisto del sistema di sicurezza (BD Intima II).

Lo studio è prospettico, randomizzato, controllato ed ha coinvolto personale infermieristico esperto nell'inserzione di un ago cannula.

Sono stati coinvolti 52 infermieri e 205 volontari sani, adulti (fra 18 e 65 anni) e che avevano vene adeguate (cioè capaci di ricevere un ago cannula di almeno 22 G in entrambe le braccia). I candidati sono stati esclusi se avevano avuto un precedente di sincope, aritmia o polso irregolare, soffrivano di emofilia o altre affezioni ematologiche, oppure assumevano anticoagulanti, ASA, FANS, avevano assunto beta-bloccanti nelle 24 ore precedenti lo studio, o avevano patologie cutanee particolari tali da rendere difficoltoso l'inserzione del catetere IV. Dovevano essere inoltre negativi per epatite A, B e HIV.

L'ago cannula con il sistema in sicurezza, consta di un ago integrato ad una prolunga ed un meccanismo di protezione dell'ago, una volta estratto dalla vena del paziente. La cannula è fornita in diverse misure, da 18 a 24 Gauge, con la possibilità di un Cono Luer a Y, un cappuccio di chiusura e un Cono Luer standard con adattatore. Il *device* può essere utilizzato per la somministrazione di liquidi, farmaci, sangue e derivati del sangue o per effettuare un prelievo ematico. Il dispositivo in sicurezza non presenta il meccanismo di protezione.

Il personale, una volta addestrato doveva fornire un giudizio relativo alla *performance* del dispositivo utilizzando la scala Likert a 5 punti (1=decisamente negativo, 2=negativo, 3=neutro, 4=positivo, 5=decisamente positivo). Inoltre il personale infermieristico ha valutato la percezione del dolore sul paziente utilizzando scale visiva VAS immediatamente dopo ogni inserzione dell'ago e il *comfort* sulla sicurezza sempre utilizzando la scala Likert a 5 punti.

I risultati dello studio hanno dimostrato che in una percentuale maggiore del 90% il dispositivo Pegasus è risultato di facile maneggevolezza (i punti della scala Likert da 2 in poi sono stati considerati accettabili). In tutti i casi entrambi gli aghi cannula si sono dimostrati efficaci e non ci sono state differenze significative fra i tassi di mancata inserzione dell'ago. La frequenza di attivazione del sistema di sicurezza è stata del 99,4%. La *performance* clinica del dispositivo in sicurezza è stata più favorevole (98,2%) rispetto all'ago cannula standard (90,2%) e il 100% del personale ha trovato il *device* in sicurezza facile da usare. Tutti e 52 gli infermieri hanno fermamente convenuto che l'ago cannula Pegasus potrebbe proteggere da una puntura accidentale. Nulla da segnalare sulla percezione del dolore per i pazienti.

I dati dello studio suggeriscono che l'ago cannula Pegasus, per le caratteristiche di messa in sicurezza dell'ago, rappresenta un'ottima alternativa come *device* di accesso venoso e può aiutare a ridurre l'incidenza di punture accidentali nel personale sanitario.

Lo studio presenta delle criticità relative all'esiguo numero di operatori coinvolti. Dato l'alto costo di questi dispositivi in sicurezza rispetto ai dispositivi standard (fino a dieci volte di più), sarebbe opportuno valutare i reparti e i dipartimenti dove il dispositivo troverebbe miglior collocazione e quantificare il risparmio ottenuto, prima di estenderlo a tutte le strutture ospedaliere in toto.

**Parole chiave:** dispositivi di sicurezza, punture accidentali, accessi venosi.



**Conflitto d'interesse:** lo studio è stata finanziato dalla ditta Becton Dickinson.

**Riferimento bibliografico:** Ruiz-Sternberg A. et al., Clinical Acceptability and Ease of Use of a Safety IV Catheter System. *Curr Med Res Opin* 2012 Epub doi:10.1185/03007995.2012.707120.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

[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	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Antonella Dell'Orfano (Università di Pisa) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

### Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

### Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



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

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

## DISCLAIMER – 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 redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---