



INFORMAZIONI sui FARMACI

www.informazionisulfarmaci.it

IN QUESTO NUMERO

Editoriale
pag. 1

Utilità di un ritardo editoriale?
Gianni Tognoni

La Bussola
pag. 4

Ivermectina
Alessandra Di Lelio

**Aggiornamento
metodologico**
pag. 13

Vortioxetina
Giorgia De Berardis

Il punto su
pag. 17

A che punto siamo con gli studi clinici randomizzati controllati (RCT)?
Gianni Tognoni

**Dalla medicina
generale**
pag. 21

Profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva
Pietro Ragni, Valentina Chiesa, Ermanno Gabbi, Vincenzo Signoretta,
Luisa Vastano, Fulvio Curti

**Infermieri
e farmaci**
pag. 24

La partecipazione dei cittadini alla produzione di conoscenza
Giampaolo Collecchia

Studio pilota per un'epidemiologia infermieristica in ambito oncologico
Marco Bonaudo, Paola Di Giulio

Informazioni sui Farmaci non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.

Aderisce all'ISDB



Rivista fondata da
ALBANO DEL FAVERO

Direttore

GIANNI TOGNONI

Istituto "Mario Negri" Milano

Comitato di Redazione

ELISABETTA DE BASTIANI

Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

GIORGIA DE BERARDIS

CORE (Center of Outcomes Research and clinical Epidemiology), Pescara

PAOLA DI GIULIO

IRCCS Istituto "Mario Negri" di Milano e Università degli Studi di Torino

GIULIO FORMOSO

Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna

EMILIO MAESTRI

Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia
Servizio Assistenza Territoriale, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna

NICOLA MAGRINI

Essential Medicines List Secretariat, World Health Organization, Ginevra

MASSIMO TOMBESI

Medico di Medicina Generale

PIETRO RAGNI

Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

DANIELA SICHETTI

Segreteria tecnico scientifica - Comitato Etico provinciale di Modena

DANIELA ZANFI

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-2-4 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile

DANIELA ZANFI

Finito di stampare: Marzo 2017

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978



Utilità di un ritardo editoriale?

 **GIANNI TOGNONI**

Una domanda mai fuori tempo

Chiudere in ritardo un'annata di uno strumento di aggiornamento sulle ultime novità di un settore come quello del farmaco, sempre sulla cresta dell'onda della cronaca, non può certo essere visto come un indicatore di qualità, o almeno di coerenza con l'obiettivo-obbligo di un "bollettino". Poiché nessuno crede alle giustificazioni (più o meno richieste, o verificabili), si è pensato di non presentare scuse, ma prendere il dato di fatto come occasione (all'interno della redazione, e per i lettori-utenti) per porsi una domanda che sembra toccare, trasversalmente, non solo i contributi di questo numero, ma più in generale l'universo attuale dell'informazione sui farmaci.

"Quando? come? se? su che cosa? essere aggiornati in modo appropriato sulla realtà-farmaco, che assomiglia sempre più – pur essendo così centrale nella spesa e nella pratica della sanità – ad una "variabile dipendente" da x, y, z fattori?"

La riflessione, senza pretese di risposta, si è venuta articolando attorno a parole classiche dell'aggiornamento, incrociate nel quotidiano esplorare le novità della letteratura, e gli spunti di questo ultimo numero di IsF 2016.

Efficacia

L'appuntamento più tradizionale, completo, affidabile su quanto ci è stato offerto durante un anno di pubblicazioni, immissioni sul (o ritiri dal) mercato, è senz'altro quello con *La Revue Prescrire*^{1,2} le cui rubriche (dettagliate nell'originale francese, e compattate nella edizione internazionale) non lasciano dubbi. La componente farmacologica della novità è assolutamente minimale. Con pochissime eccezioni in campo oncologico, si potrebbe tranquillamente vivere, e praticare medicina, senza "aggiornarsi". A meno di porsi domande altre: ragionevolmente più importanti, ma rispetto alle quali la letteratura e la ricerca sono molto meno informative con "evidenze" recepitili ed applicabili. Si tratta di strategie di screening e sorveglianza diagnostica, di effetti indesiderati, di ottimizzazione di uso dell'uno o dell'altro indicatore di efficacia (es. HbA1c). Il bisogno di migliorare le cure è sempre attuale: le risposte sono lente. Forse il miglior esempio è l'autorevolissimo confronto su quali sono i livelli pressori ottimali,

a partire dalle evidenze dei trial SPRINT e HOPE, che si conclude con un diplomatico ed ovvio consenso sul fatto che non ci sono regole universali e rigide, ma bisogna stare attenti alle specificità dei singoli pazienti e/o di sottogruppi, oltre che alla situazione generale di rischio³⁻⁵. Ricordandosi (... il "punto di vista" è ormai nel 2017) che la linearità-coerenza tra legislazioni, raccomandazioni, algoritmi e terapie attuali, è sempre di buon auspicio, ma sostanzialmente minoritaria rispetto alle preoccupazioni di medici, controllori, politici che continuano a guardare il dito del farmaco e molto meno alla vecchia luna. La bussola di IsF è specchio coerente di questa situazione: si registra la novità di una nuova presenza sul fronte degli antidepressivi, ma non si riesce proprio, nonostante tutti gli sforzi, a vederne i vantaggi ed i perché (pag.8).

Sicurezza

E', obbligatoriamente, nella logica dell'aggiornamento, il termine complementare della novità sull'efficacia. La letteratura è su questo fronte una fonte permanente di segnalazioni, più o meno nuove come quella che val la pena di citare per l'autorevolezza del giornale, il tema molto gettonato della patologia (i disturbi bipolari), le implicazioni reali di salute pubblica di una saga come quella degli "stabilizzatori dell'umore", la cui definizione è tanto suggestiva, quanto senza oggetto farmacologico-clinico riconoscibile di intervento, come quella dell' "atipicità" dei neurolettici⁷. Il confronto (population based!) tra il vecchio e solitario litio, e tutta la schiera dei trattamenti alternativi termina in pareggio: c'è solo da scegliere l'effetto indesiderato da sorvegliare tra i renali-endocrini, e quelli metabolico-cardiovascolari. C'è un bias, evidente dagli autori, in termini di linguaggio e di statistica a favore dello strano "insieme" di valproato, quetiapina, olanzapina, che nelle conclusioni vengono assorbite nella tranquillizzante qualificazione di "opzioni di trattamento alternative".

Al di là di questo simbolico-rappresentativo-autorevole esempio di una epidemiologia che continua a dissociare indicatori di efficacia (da perseguire) ed effetti indesiderati (di cui alcuni più evitabili di altri!), la lettura certo più interessante è quella di una "prospettiva" sulle "lezioni" apprese a proposito di "safety" nel più prestigioso e antico istituto di ricerca clinica pubblica, il NIH Clinical



Center⁸. L'articolo è da leggere. Breve. Chiaro. Dice cose importanti: che la cultura della "sicurezza" è molto più fondamentale, e carente, dell'organizzazione poliziale di controllo della sicurezza. Che la safety ha che fare con l'onestà e la trasparenza. Che la sicurezza burocratica fa scomparire dalla vista il rispetto per la safety reale dei pazienti. Anche le sue (poche: 5) referenze, anche solo per i titoli, sono da tener presenti.

La metodologia dell' "evidenza"

Di questo si occupa in modo abbastanza esteso questo numero di IsF, che "aggiorna" su un tema strutturale che non invecchia, la metodologia in grado di produrre informazioni affidabili (pag. 13). I commenti là proposti sono sufficientemente puntuali, da non essere qui ripresi. Un messaggio chiave tuttavia è coerente con il contenuto e gli obiettivi di questa riflessione: come spesso succede alle cose importanti, appare ovvio: si guarda indietro per accorgersi che si è stati un po' (tanto) arroganti e rigidi. Un po' su tutto: si guarda (poco) in avanti facendo buoni propositi, e perdendo (tanto) la memoria che ciò che di "nuovo" è stato trovato in questo settore appartiene ad un'epoca che sembra preistorica, dal '70 ai primi anni '80. Poi nulla, se non la trasformazione della metodologia, da strumento per esplorare in modo creativo i bisogni e verificare le risposte, in processi e normative gestionali obbedienti a diversi interessi e mercati. E se il rischio di non essere "riproducibili", quando la corsa ad essere i primi a produrre non importa quali dati (vedi IsF, 3, 2016, pag.15 ruxolitinib), fosse la crescente "novità" di questo tempo. Il problema è tutt'altro che teorico: anzi: è una domanda di fondo. Dalla clinica alla ricerca di base⁹.

Informare e partecipare

Il tema è esplicitamente toccato nel contributo di questo numero proposto nel contesto della medicina-generale, che dovrebbe essere quella più normalmente vicino e protagonista dei due termini che danno il titolo a questo paragrafo (pag. 21). La fondatezza dell'importanza data a quanto è lungo il cammino tra le affermazioni che si moltiplicano sulla centralità del paziente-soggetto (progressivamente trasformato in oggetto di consumo e di mercato), e pratiche realistiche di condivisione, coincide con due citazioni curiosamente (o simbolicamente?) presenti sullo stesso numero del NEJM (... 2 marzo 2017, e frutto perciò del ritardo di questo numero, ma che riassumono in modo perfetto "novità" che sono ricorrenti negli ultimi anni). La prima¹⁰ coincide di fatto con il prolungamento/conclusione della serie di articoli sulla metodologia sopra ricordati. E' un mini-dossier sul consenso informato. Multidisciplinare (la prima autrice è un'infermiera ...), multinazionale (... dall'India il coordinamento), con una bibliografia decisamente degna di nota (95 ref.).

E' impressionante la non-novità del tutto. C'è una lista completa ed aggiornata delle tecniche-strategie digitali per raccogliere/assicurare la partecipazione ai trial di tutti i tipi, partendo da non importa dove, con le certificazioni/protezioni più avanzate: peccato che dietro i termini che ne dovrebbero dire il peso e garantire la continuità (consenso informato) le/i pazienti sono scomparsi come persone, per essere (s)oggetti di circuiti informativi per consumatori di un mercato (altamente differenziato, ma ben predefinito), e non per ricercatori di risposte a domande/bisogni che toccano la vita.

L'altra citazione completa, tristemente, il quadro¹¹. Il titolo ne dice l'interesse. Il quadro è USA, e l'approccio, così come i dati, non riflettono chiaramente "nostre" situazioni. Ma la preoccupazione per l' "assenza di trasparenza" (per usare un termine buono) è assolutamente trasferibile. Nulla di nuovo, neppure in attesa, che siano "innovazioni" che creano spazio di dialogo a misura della cultura e dei bisogni della persone?

De-crescita

Anche qui poche citazioni, per riprendere un tema molto importante, e molto ambivalente, che tocca molto [in-direttamente] anche i farmaci (con le problematiche di de-prescribing, farmaci equivalenti, alti costi ...). La prima è una segnalazione del BMJ¹², molto autorevole per la fonte ed il metodo partecipativo utilizzato, tra autorità, metodologia, medici, pazienti. La parola chiave è quella della "non-necessità". Segna il confine con l'efficacia? con la sostenibilità? con le politiche settoriali, che misurano la "essenzialità" (di LEA/S o simili misure-indicatori) prescindendo dalla vita? con il desiderio di "scaricare" le responsabilità sui pazienti, facendoli mobilitare per difendere interessi non loro (v. riferimento 11)?

Breve. Il testo è un utile pro-memoria, per ricordare che la decrescita non è una ideologia più o meno economica

o sociale, ma una domanda che dovrebbe provocare la ricerca – molta! – da parte di medici ed autorità sanitarie: per evitare interventi da sempre gettonati, ma che risultano, quando si fa ricerca, senza benefici¹³, ma soprattutto per immaginare-sperimentare percorsi innovativi.

Due aree esemplari (...ancora una volta i farmaci c'entrano molto poco, perché spesso fungono da sostituti di comodo):

- la marginalità permanente di un settore come la malattia mentale (la contrapposizione tra libertà e bisogno, nel titolo è di per sé un invito a leggere attentamente)¹⁴;
- la necessità di sperimentare la “home intensive care”, come uno dei modi per fare della continuità-interazione tra professionisti e società una realtà concreta¹⁵.

Nel suo piccolo, il contributo su IsF proveniente dal mondo infermieristico, (pag. 24), coerente nella sua propositività con quello della medicina generale, manda un invito che va nella stessa direzione.



La de-crescita è di fatto un forte investimento di crescita culturale: a patto che coloro che vendono “formule” – gestionali, od economiche, o finanziarie – per garantire uno sviluppo economicamente sostenibile, non rubino ancor di più alla sanità (con o senza farmaci) il suo bene più imprescindibile che è il tempo-persona che permetta di garantire una presa in carico reale del vivere-star male delle persone, e non solo del trattamento delle loro malattie.

Bibliografia

1. Enrichir et mettre à jour sa panoplie pour mieux soigner. *La Revue Prescrire* 2017;37:32-61.
2. L'année 2016 du médicament: un système qui favorise l'imitation plutôt que la recherche de réels progrès. *La Revue Prescrire* 2017;37:132-147.
3. Oparil S. et al. Should Patients With Cardiovascular Risk Factors Receive Intensive Treatment of Hypertension to <120/80 mm Hg Target? A Protagonist View From the SPRINT Trial (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation* 2016;134:1308-10.
4. Lonn E. M. Should Patients With Cardiovascular Risk Factors Receive Intensive Treatment of Hypertension to <120/80 mm Hg Target? An Antagonist View From the HOPE-3 Trial (Heart Outcomes Evaluation-3). *Circulation* 2016;134:1311-13.
5. Vidal-Petiot E. et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142-52.
6. Fischer M.A. Step Therapy-Clinical Algorithms, Legislation, and Optimal Prescribing. *JAMA* 2017;317:801-2.
7. Hays J.F. et al. Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *Plos Medicine* 2016, pag. 1-16 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002058>.
8. T.K. Gandhi. Safety Lessons from the NIH Clinical Center. *NEJM* 2016;375:1705-7.
9. Editoriale. Research matters: challenges of replication. *Lancet* 2017;389:882.
10. Grady C. et al. The Changing Face of Clinical Trials: Informed Consent. *NEJM* 2017;376:856-867.
11. McCoy M.S. et al. Conflicts of Interest for Patient-Advocacy Organizations. *NEJM* 2017;376:880-885.
12. Torjesen I. Royal colleges issue list of 40 unnecessary interventions. *BMJ* 2016;355:i5732.
13. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *NEJM* 2016;375:1617-27.
14. Rosenbaum L. Liberty versus Need – Our Struggle to Care for People with Serious Mental Illness. *NEJM* 2016;375:1490-95.
15. Ticona L. et al. Extreme Home Makeover – The Role of Intensive Home Health Care. *NEJM* 2016;375:1707-9.

Ivermectina

 **ALESSANDRA DI LELIO**

CORESEARCH (Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology), Pescara



Efatti - Galderma Italia S.p.A.

15 g crema 10 mg/g € 22,87

30 g crema 10 mg/g € 36,94

Il medicinale è soggetto a prescrizione medica (RR).

Classe C del PTN

Indicazioni: trattamento topico delle lesioni infiammatorie della rosacea (papulo-pustolosa) in pazienti adulti.

Pososlogia: una applicazione al giorno (prima di coricarsi) per una durata massima di 4 mesi. Nel caso in cui non si verificasse alcun miglioramento dopo 3 mesi, il trattamento deve essere interrotto. Il trattamento può essere ripetuto.

Il farmaco deve essere applicato solo sul viso.

Proprietà farmacologiche

L'ivermectina (autorizzazione all'immissione in commercio pubblicata in Gazzetta Ufficiale¹) è un farmaco appartenente alla classe dei lattoni macrociclici².

L'esatto meccanismo di azione del farmaco nel trattamento delle lesioni infiammatorie della rosacea non è ancora del tutto noto ma può essere collegato alle sue proprietà antinfiammatorie (inibisce la produzione indotta da lipopolisaccaridi delle citochine infiammatorie), simili a quelle degli altri macrolidi^{3,4}, e ad un'attività antiparassitaria ad ampio spettro verso gli acari *Demodex folliculorum* che risiedono nei follicoli piliferi del volto, nutrendosi di sebo, e che le teorie più accreditate attualmente riportano essere un fattore di infiammazione della pelle^{5,6}.

Il potenziale dell'ivermectina perciò è quello di agire su entrambe le eziologie della malattia (infettiva ed infiammatoria)^{8,12}.

Studi in vitro hanno mostrato che l'ivermectina è principalmente metabolizzata dal citocromo CYP3A4 (si consiglia cautela quando il prodotto viene somministrato in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, in quanto l'esposizione plasmatica potrebbe essere aumentata in modo significativo).

Efficacia clinica

La rosacea è una dermatosi cronica benigna, caratterizzata da manifestazioni cliniche polimorfe localizzate nelle regioni centro-facciali. Possono variabilmente associarsi: eritema, flushing, teleangectasie, papulo-pustole ed edema, iperplasia delle ghiandole sebacee in assenza di seborrea. La rosacea si riscontra prevalentemente in soggetti di età compresa tra i 30 ed i 60 anni, interferendo in modo

significativo sulla qualità della vita dei soggetti affetti e causando problemi psicologici, sociali ed occupazionali⁷. L'eziologia della rosacea rimane tuttora sconosciuta, anche se è stata osservata in alcune famiglie una predisposizione genetica. Tra i possibili fattori predisponenti l'insorgenza della patologia si riscontrano quelli di natura gastrointestinale, psicologica, infettiva, climatico-ambientale ed immunologica⁷.

La rosacea richiede un intervento a lungo termine per controllare i sintomi e prevenire la progressione di malattia⁸ utilizzando terapie sia mediche (topiche e sistemiche) che fisiche (elettrocoagulazione, crioterapia, laser-terapia, dermoabrasione) in relazione allo stadio clinico della malattia⁷.

Gli stadi di flush ed eritema possono essere trattati con farmaci che ostacolano i fenomeni vasodilatatori, come per esempio la clonidina ed i beta-bloccanti a basso dosaggio. Le fasi papulo-pustolose moderate possono essere efficacemente trattate con metronidazolo topico (0,75% crema o emulsione, 0,1% gel), acido azelaico (20% crema, 15% gel) con attività antimicrobica verso il *Propionibacterium acnes* e lo *Staphylococcus epidermidis* e tretinoina (0,01%-0,1% crema o gel). Recenti studi pubblicati in letteratura hanno mostrato una maggiore efficacia e tollerabilità dell'acido azelaico rispetto al metronidazolo, attraverso una significativa riduzione della componente infiammatoria. Il trattamento delle forme severe degli stadi II e III si avvale dell'utilizzo di antibiotici sistemici come le tetracicline e derivati (doxiciclina, minociclina). Per il trattamento delle teleangectasie e dell'eritema persistente possono essere utilizzate anche la laser-terapia e l'elettrocoagulazione,

mentre si ricorre al laser a CO₂ o all'ablazione chirurgica per il miglioramento del rinofima⁷.

Come per la maggior parte delle malattie croniche della pelle, la variante papulo-pustolosa è trattabile piuttosto che curabile. I trattamenti topici sono di prima scelta rispetto alla terapia sistemica per minor rischio di eventi avversi, interazioni con altri farmaci ed antibiotico-resistenza. Attualmente c'è un acceso dibattito su quale intervento sia

più sicuro ed efficace ed in questo contesto si inserisce un nuovo agente per uso topico, ivermectina crema 1%, indicato per il trattamento delle lesioni infiammatorie della rosacea (papulo-pustolosa) in pazienti adulti⁸.

L'approvazione da parte degli enti regolatori dell'ivermectina è basata sui risultati di due studi clinici, randomizzati, a doppio cieco, controllati con placebo (il solo veicolo), identici nel disegno³ (Tabella 1).

Tabella 1. **Caratteristiche e principali risultati degli studi su Ivermectina**

Studio	Intervento	Durata	Risultati
Stein Gold L et al. (Ref. 3) (Studio 1)	451 soggetti trattati con ivermectina una volta al giorno Conta media delle lesioni infiammatorie al basale: 31	12 settimane	-38,4% di soggetti con pelle normale o quasi normale in IGA -Conta media delle lesioni infiammatorie: 10,6 -Variazione assoluta media (%variazione) nella conta delle lesioni infiammatorie dal basale: -20,5 (-64,9%)
	232 soggetti trattati con veicolo una volta al giorno Conta media delle lesioni infiammatorie al basale: 30,5	12 settimane	-11,6% di soggetti con pelle normale o quasi normale in IGA -Conta media delle lesioni infiammatorie: 18,5 -Variazione assoluta media (%variazione) nella conta delle lesioni infiammatorie dal basale: -12,0 (-41,6%)
Stein Gold L et al. (Ref. 3) (Studio 2)	459 soggetti trattati con ivermectina una volta al giorno Conta media delle lesioni infiammatorie al basale: 33,3	12 settimane	-40,1% di soggetti con pelle normale o quasi normale in IGA -Conta media delle lesioni infiammatorie: 11 -Variazione assoluta media (%variazione) nella conta delle lesioni infiammatorie dal basale: -22,2 (-65,7%)
	229 soggetti trattati con veicolo una volta al giorno Conta media delle lesioni infiammatorie al basale: 32,2	12 settimane	-18,8% di soggetti con pelle normale o quasi normale in IGA -Conta media delle lesioni infiammatorie: 18,8 -Variazione assoluta media (%variazione) nella conta delle lesioni infiammatorie dal basale: -13,4 (-43,4%)
Stein Gold L et al. (Ref. 9)	451 soggetti trattati con ivermectina una volta al giorno	Estensione a 40 settimane dello Studio 1	La percentuale di soggetti trattati con ivermectina che ha ottenuto un punteggio IGA di 0 oppure 1 è aumentata fino alla settimana 52
	232 soggetti trattati con acido azelaico gel 15% due volte al giorno	Estensione a 40 settimane dello Studio 2	La percentuale di soggetti trattati con ivermectina che ha ottenuto un punteggio IGA di 0 oppure 1 è aumentata fino alla settimana 52
Taieb A et al. (Ref.10)	962 soggetti trattati con ivermectina una volta al giorno oppure metronidazolo 7,5 mg/g crema due volte al giorno	16 settimane	-Cambiamento percentuale medio nella conta delle lesioni infiammatorie: riduzione dell'83,0% e del 73,7% dal basale rispettivamente per i gruppi ivermectina e metronidazolo -Percentuale di successo basata su IGA: primo gruppo l'84,9%, secondo gruppo 75,4%
Taieb A et al. (Ref. 11)	Interruzione dei trattamenti di successo dello studio precedente Il trattamento è stato ripreso solo in caso di ricaduta (IGA=2)	Estensione a 36 settimane	-Dopo l'interruzione del trattamento di successo con ivermectina 1% crema una volta al giorno il periodo di remissione di malattia è stato esteso significativamente rispetto al trattamento iniziale con metronidazolo 0,75% crema due volte al giorno

Gli studi sono stati condotti su 1371 soggetti dai 18 anni di età (studio 1: 683 pazienti, studio 2: 688 pazienti), con rosacea papulo-pustolosa trattati una volta al giorno per 12 settimane con ivermectina o con veicolo. Utilizzando la scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA) a 5 punti (v. *Tabella 2*⁵), il 79% dei soggetti è stato valutato come grado moderato (IGA=3) ed il 21% come grado grave (IGA=4) al basale. Gli endpoints di efficacia in entrambi gli studi clinici erano la percentuale di successo sulla base dei risultati IGA (percentuale di soggetti con "pelle normale" e "pelle quasi normale" alla settimana 12 dello studio) e la variazione assoluta dal basale nella conta delle lesioni infiammatorie³.

Tabella 2: Scala di valutazione Investigator's Global Assessment (IGA)

Grado	Punteggio	Descrizione Clinica
Pelle normale	0	Nessuna lesione infiammatoria presente, nessun eritema
Pelle quasi normale	1	Presenza di pochissime piccole papule/pustole, eritema molto lieve
Lieve	2	Alcune piccole papule/pustole, lieve eritema
Moderato	3	Diverse piccole o larghe papule/pustole, eritema moderato
Grave	4	Numerose piccole e/o larghe papule/pustole, grave eritema

I risultati di entrambi gli studi clinici dimostrano che l'ivermectina, applicata una volta al giorno per 12 settimane, è statisticamente più efficace del veicolo in crema in termini di percentuale di successo IGA e variazione assoluta della conta delle lesioni infiammatorie ($p < 0,001$ per entrambi gli studi). Nello Studio 1, 451 soggetti sono stati trattati con ivermectina e 232 con veicolo: nel primo gruppo, alla 12 settimana il 38,4% aveva raggiunto IGA=0 oppure IGA=1 con riduzione media delle lesioni infiammatorie dal basale del 64,9%, mentre nel secondo gruppo solo l'11,6% aveva raggiunto IGA=0 oppure IGA=1 con riduzione media delle lesioni infiammatorie dal basale del 41,6%. Nello studio 2, 459 soggetti sono stati trattati con ivermectina e 229 con veicolo: nel primo gruppo, alla 12 settimana il 40,01% aveva raggiunto IGA=0 oppure IGA=1 con riduzione media delle lesioni infiammatorie dal basale del 65,7%, mentre nel secondo gruppo solo il 18,8% aveva raggiunto IGA=0 oppure IGA=1 con riduzione media delle lesioni infiammatorie dal basale del 43,4%³.

Durante l'estensione di 40 settimane dei due studi clinici, i pazienti inizialmente trattati con Ivermectina hanno continuato il trattamento una volta al giorno. Ai pazienti trattati invece con veicolo è stato somministrato acido

azelaico gel 15% due volte al giorno⁹. La percentuale di soggetti trattati con Efacti che ha ottenuto un punteggio IGA di 0 oppure 1 tendeva ad aumentare fino alla settimana 52². L'efficacia e la sicurezza dell'ivermectina nel trattamento delle lesioni infiammatorie da rosacea sono state anche valutate in studio clinico di fase 3, randomizzato, a gruppi paralleli, in cieco per lo sperimentatore, con controllo attivo¹⁰. (*Tabella 1*) Lo studio è stato condotto su 962 soggetti dai 18 anni di età, trattati per 16 settimane con ivermectina (una volta al giorno) o con metronidazolo (7,5 mg/g crema due volte al giorno). Sulla scala IGA, l'83,3% dei soggetti è stato valutato al basale come grado moderato (IGA=3) ed il 16,7% come grado grave (IGA=4). I risultati dello studio hanno dimostrato che l'ivermectina è statisticamente superiore al metronidazolo 7,5 mg/g crema sull'endpoint primario di efficacia (variazione percentuale media nella conta delle lesioni infiammatorie) con una riduzione dell'83,0% e del 73,7% dal basale dopo 16 settimane di trattamento, rispettivamente per i gruppi ivermectina e metronidazolo ($p < 0,001$). La superiorità di ivermectina alla settimana 16 è stata confermata dalla percentuale di successo basata su IGA (nel primo gruppo l'84,9% dei soggetti aveva raggiunto IGA=0 oppure IGA=1, mentre nel secondo gruppo il 75,4%) e dalla variazione assoluta nella conta delle lesioni infiammatorie (endpoint secondario $p < 0,001$)^{5,10}. L'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi era comparabile, ma la tollerabilità è risultata essere migliore nel gruppo trattato con ivermectina².

Il mantenimento della remissione di malattia successiva ad un iniziale trattamento con ivermectina 1% crema o metronidazolo 0,75% crema oltre le 16 settimane¹⁰ è stato analizzato in un periodo di estensione di 36 settimane¹¹ (*Tabella 1*). I risultati dello studio hanno mostrato che dopo l'interruzione di un iniziale trattamento di successo con ivermectina 1% crema una volta al giorno, il periodo di remissione da malattia è stato esteso significativamente rispetto al trattamento iniziale con metronidazolo 0,75% crema due volte al giorno. Il trattamento è stato interrotto nei pazienti a cui erano stati somministrati con successo (IGA=0 o 1) ivermectina 1% crema (n. 399) o metronidazolo 0,75% crema 2 volte al giorno (n. 365) ed i pazienti sono stati seguiti ogni 4 settimane fino alla settimana 36. Il trattamento è stato ripreso solo in caso di ricaduta (IGA=2). Il tempo mediano della prima ricaduta è stato significativamente più lungo (115 giorni vs 85 giorni) ed i tassi di relapse alla fine del periodo di studio significativamente più bassi (62,7% vs 68,4%) per i pazienti inizialmente trattati con successo con ivermectina rispetto al metronidazolo, con differenza significativa tra i due bracci ($p = 0,0365$). La mediana del numero dei giorni liberi da trattamento era più alta per Ivermectina rispetto al metronidazolo (196 giorni vs 169,5 giorni; $p = 0,026$). La percentuale di pazienti che hanno manifestato eventi avversi correlati al trattamento era uguale nei due gruppi¹¹.

Nel 2016 è stata condotta una revisione della letteratura da Gennaio 2011 a Giugno 2015, con articoli pubblicati anche prima del 2011 recuperati dalla revisione Cochrane

sulla rosacea. Sperimentazioni controllate randomizzate del trattamento topico su pazienti adulti con rosacea papulo-pustolosa da moderata a severa sono state identificate da database elettronici e registri ed integrati con dati di report relativi a studi clinici. Sono state condotte *mixed treatment comparisons* per confrontare trattamenti differenti con il metodo bayesiano: sono stati identificati 57 studi, di cui 19 hanno fornito dati opportuni per le analisi. I risultati di questa network meta-analisi hanno portato alla seguente conclusione: ivermectina 1% crema una volta al giorno sembra essere più efficace delle altre opzioni di trattamento per le lesioni infiammatorie della rosacea, con un profilo di sicurezza e tollerabilità almeno equivalente; l'ivermectina potrebbe quindi fornire ai clinici una alternativa come opzione di trattamento di prima linea⁸.

Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono sensazione di bruciore ed irritazione della cute, prurito e cute secca (tutte hanno interessato non più dell'1% dei pazienti trattati con il medicinale negli studi clinici). Generalmente, tali reazioni sono di gravità da lieve a moderata e diminuiscono solitamente con la prosecuzione del trattamento. Non è stata osservata nessuna differenza significativa nel profilo di sicurezza tra i soggetti tra i 18-65 anni e soggetti con più di 65 anni⁵.

La network meta-analisi condotta nel 2016 ha evidenziato che il trattamento con ivermectina 1% crema una volta al giorno è associato ad un rischio minore di eventi avversi [RR (95% CrI): 0,83 (0,71-0,97)], di TRAE (Treatment-Emergent Adverse Events) [0,47 (0,32-0,67)] e ad una minore incidenza di bruciore/prurito rispetto all'acido azelaico 15% gel/schiuma 2 volte al giorno [0,39 (0,20-0,69)]⁸. Non ci sono dati in merito alla sicurezza dell'ivermectina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni⁵.

Avvertenze⁵

- Il farmaco non è stato studiato nei pazienti con danno renale epatico.
- Nella popolazione geriatrica non è necessario alcun aggiustamento della dose.
- Gli eccipienti possono causare reazioni cutanee locali e reazioni allergiche.
- L'ivermectina non è raccomandata durante la gravidanza. Non è stata valutata l'escrezione nel latte materno in seguito ad applicazione topica; il rischio per il lattante non può essere escluso.



IN SINTESI...

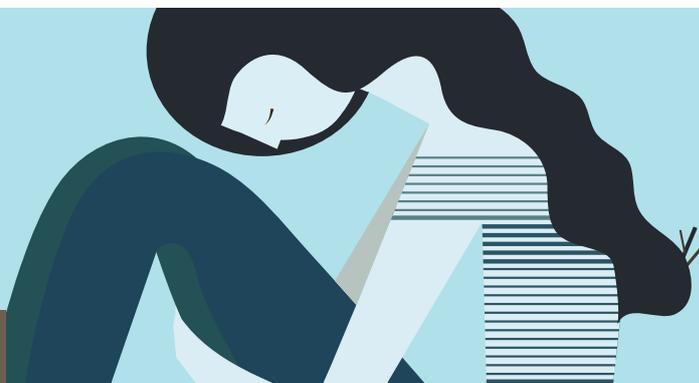
L'ivermectina è un farmaco appartenente alla classe dei lattoni macrociclici, indicato per il trattamento topico delle lesioni infiammatorie della rosacea (papulo-pustolosa) in pazienti adulti. L'esatto meccanismo di azione del farmaco nel trattamento delle lesioni della rosacea non è ancora del tutto noto ma può essere collegato alle sue proprietà antinfiammatorie e ad un'attività antiparassitaria ad ampio spettro. I risultati della network meta-analisi condotta nel 2016 hanno portato alla seguente conclusione: ivermectina 1% crema una volta al giorno sembra essere più efficace delle altre opzioni di trattamento per le lesioni infiammatorie della rosacea, con un profilo di sicurezza e tollerabilità almeno equivalente; il farmaco potrebbe quindi fornire ai clinici una alternativa come opzione di trattamento di prima linea. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono sensazioni di bruciore ed irritazione della cute, prurito e cute secca. Non ci sono dati in merito alla sicurezza dell'ivermectina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Studi clinici futuri e le esperienze nella normale pratica clinica saranno fondamentali per valutare il ruolo e l'importanza dell'ivermectina nel trattamento della rosacea papulo-pustolosa.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1	2	3	4	5
Non siamo d'accordo	Non apporta nulla di nuovo	Eventualmente utile	Interessante	Novità importante

Bibliografia

1. GU n.160 del 13-7-2015.
2. Schaller, M et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016;14:17-27.
3. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J et al. Efficacy and safety of ivermectin 1 % cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2014;13:316-23.
4. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:156-63.
5. Efacti – Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).
6. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K et al. Rosacea - S1 Guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:768- 80; 768-79.
7. P.L. Amerio et al, "Dermatologia e Venereologia" II Edizione, Edizioni Minerva Medica Torino 2009.
8. Siddiqui K et al. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesion of rosacea: a network metaanalysis. *SpringerPlus* 2016;5:1151.
9. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J et al.; Ivermectin Phase 3 Study Group. Long-term safety of ivermectin 1 % cream vs azelaic acid 15 % gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1380-86.
10. Taieb A. et al. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1 % cream over metronidazole 0.75 % cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol* 2015;172:1103-10.
11. Taieb A. et al. Ivermectin Phase III Study Group. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1 % cream vs. metronidazole 0.75 % cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:829-36.
12. Cardwell LA, Alinia H, Moradi Tuchayi S, Feldman SR. New developments in the treatment of rosacea – role of once-daily ivermectin cream. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2016;9:71-77.



Vortioxetina

 **GIORGIA DE BERARDIS**

Brintellix – Lundbeck Italia S.p.A.

28 compresse rivestite con film 5 mg	€ 16,27
28 compresse rivestite con film 10 mg	€ 32,54
28 compresse rivestite con film 20 mg	€ 72,10
gocce orali, soluzione 15 ml, 20 mg/ml	€ 32,54

5 mg, 10 mg e gocce orali Classe A PTN
20 mg Classe C PTN

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).
Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.

Indicazioni registrate. Indicato per il trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti¹.

Dosaggio. La dose iniziale e raccomandata per gli adulti con meno di 65 anni di età è di 10 mg di vortioxetina una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino ad un massimo di 20 mg o diminuita ad un minimo di 5 mg. Dopo la risoluzione dei sintomi depressivi, è raccomandato continuare il trattamento per almeno 6 mesi al fine di consolidare la risposta antidepressiva.

Nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni la dose iniziale deve essere pari a 5 mg una volta al giorno. Deve essere tuttavia posta particolare attenzione in tali pazienti con dosi superiori a 10 mg.

Proprietà farmacologiche

La vortioxetina è un nuovo antidepressivo. Il suo meccanismo d'azione, nuovo seppure non completamente noto, viene definito di tipo multimodale in quanto coinvolge in modo complesso la modulazione di diversi sistemi di neurotrasmissione: principalmente quello della serotonina (5-HT), ma, come indicano dati preclinici, anche della noradrenalina, dopamina, istamina e acetilcolina^{1,2} anche se il preciso contributo dei target individuali rimane ancora da chiarire. A livello del sistema serotoninergico, inibisce selettivamente il reuptake della serotonina (5-HT) mediante il trasportatore della serotonina ma agisce anche come agonista o antagonista a livello dei vari recettori della serotonina. L'affinità recettoriale è dose-correlata. In particolare è un antagonista dei recettori 5-HT₃, 5-HT_{1D}, 5-HT₇, un agonista parziale del recettore 5-HT_{1B}, e un agonista del recettore 5-HT_{1A}^{1,3}.

Efficacia clinica

La depressione maggiore rappresenta una delle principali cause di disabilità in quanto associata a significativa riduzione della qualità di vita, della produttività lavorativa, della ridotta funzionalità sociale, scarso benessere fisico, e con un importante impatto sui costi diretti e indiretti. Secondo le stime del World Health Organization's Global Burden of Disease i disordini depressivi rappresentano attualmente la terza causa di disabilità e rappresenteranno

la causa principale di disabilità nei paesi industrializzati nei prossimi 15 anni⁴⁻⁵.

L'uso di antidepressivi, associato ad interventi di psicoterapia di provata efficacia, rappresenta la strategia terapeutica principale per la cura e la gestione della depressione maggiore. Tuttavia solo il 30-40% dei pazienti sottoposti ad un singolo ciclo di trattamento ottiene la completa remissione della malattia. Un ulteriore 30% ottiene una significativa risposta clinica ma risente di una sintomatologia residua che limita la funzionalità sociale e aumenta la probabilità di ricadute⁶.

Altro importante problema da considerare è l'aderenza alla terapia⁷: meno della metà dei pazienti assume farmaci antidepressivi in modo costante e per tutta la durata raccomandata del trattamento. Ciò si riflette in un ritardo nell'azione del farmaco e in un aumento di effetti collaterali.

Nonostante vi sia la disponibilità di un elevato numero di farmaci antidepressivi, il trattamento della depressione incontra ancora dei bisogni inevasi dovuti all'efficacia e tollerabilità dei farmaci disponibili. In particolare, molti antidepressivi producono effetti negativi sulla funzionalità cognitiva e sessuale e possono causare un incremento del peso corporeo: questi effetti possono causare l'interruzione del trattamento che a sua volta può aumentare il rischio di cronicità.

Tabella 1 – Caratteristiche e principali risultati delle meta-analisi condotte sulla vortioxetina nella depressione maggiore.

Referenza	N. Studi	N. Pazienti	Tipi di studi	Trattamenti	Modifiche sintomatologia depressiva dal baseline	Tasso di risposta %	Tasso di remissione %
Berhan e Barker 2014 (8)	7	3.229	Controllati con placebo	Vortioxetina 1-20 mg	Modifiche di MADRS Vortioxetina: WMD=-3.92*		
Pae et al 2015 (9)	12	4.947	Controllati con placebo e con farmaco attivo	Vortioxetina 1-20 mg	Modifiche di MADRS o HAM-D Vortioxetina vs placebo: SMD=-0.217* Vortioxetina vs comparator: SMD=0.081	Vortioxetina vs placebo: OR=1.65* Vortioxetina vs comparator: OR=0.82	Vortioxetina vs placebo: OR=1.10* Vortioxetina vs comparator: OR= 0.84
Fu e Chen 2015 (11)	5		Controllati con placebo	Vortioxetina 5 mg		Vortioxetina 5: OR=1.84*	Vortioxetina 5: OR=1.47
Li et al 2016 (12)	6	1.801		Vortioxetina 10 mg	Vortioxetina 10: WMD=-3.27*	Vortioxetina 10: RR= 1.50*	Vortioxetina 10: RR= 1.54*
Thase et al 2016 (13)	11	5.128	Controllati con placebo	Vortioxetine 5-20 mg	Modifiche di MADRS Vortioxetina 5: D=-2.27* Vortioxetina 10: D=-3.57* Vortioxetina 15: D=-2.60 Vortioxetina 20: D=-4.57*	Vortioxetina 5: 50.2%* Vortioxetina 10: 48.8%* Vortioxetina 15: 46.3% Vortioxetina 20: 51.6%*	Vortioxetina 5: 30.7% Vortioxetina 10: 30.2%* Vortioxetina 15: 28.7% Vortioxetina 20: 32.3%*
Meeker et al 2015 (14)	11	6.145	Controllati con placebo e con farmaco attivo	Vortioxetina 1-20 mg Duloxetine 60 mg Venlafaxina 225 mg	Modifiche di MADRS Vortioxetina 1: D=-3.98* Vortioxetin 2.5: D=-0.9 Vortioxetina 5: D=-2.67* Vortioxetina 10: D=-3.38* Vortioxetina 15: D=-2.65 Vortioxetina 20: D=-5.2* Vortioxetin 2.5: D=1.54 Vortioxetina 5: D=1.64§ Vortioxetina 10: D=0.58 Vortioxetina 15: D=3.42§ Vortioxetina 20: D=1.97§	Vortioxetina 1: RR=1.91* Vortioxetin 2.5: RR=1.20 Vortioxetina 5: RR=1.33* Vortioxetina 10: RR=1.42* Vortioxetina 15: RR=1.32 Vortioxetina 20: RR=1.58* Vortioxetina 2.5: RR=0.89 Vortioxetina 5: RR=0.88§ Vortioxetina 10: RR=0.98 Vortioxetina 15: RR=0.78§ Vortioxetina 20: RR=0.82§	Vortioxetina 1: RR=1.57 Vortioxetina 2.5: RR=0.99 Vortioxetina 5: RR=1.27 Vortioxetina 10: RR=1.45* Vortioxetina 15: RR=1.26 Vortioxetina 20: RR=1.68* Vortioxetina 2.5: RR=0.8 Vortioxetina 5: RR=0.81 Vortioxetina 10: RR=0.94 Vortioxetina 15: RR=0.8 Vortioxetina 20: RR=0.87
LLorca et al 2014 (16)			Confronto indiretto con farmaci attivi	Vortioxetina Agomelatina; Desvenlafaxina; Duloxetine; Escitalopram; Sertralina; Venlafaxin; Vilazodone	Modifiche di MADRS o HAM-D (valori negativi a favore di vortioxetina) Agomelatina: -0.16 Desvenlafaxina: 0.03 Duloxetine: 0.09 Escitalopram: -0.05 Sertraline: -0.04 Venlafaxina: 0.12 Vilazodona: -0.25		

* confronto verso placebo;

§ confronto verso farmaco attivo

Studi a breve termine

L'efficacia clinica di vortioxetina è stata studiata in 12 trials a breve termine (6, 8 o 12 settimane) in doppio-cieco, controllati con placebo che testavano il trattamento di vortioxetina a dosi fisse. Il parametro maggiormente studiato come end-point principale è stata la modifica della scala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) o della scala Hamilton Depression Rating Scale 24 item (HAM-D24). Risultati ritenuti positivi sono stati ottenuti in nove dei 12 studi clinici.

In una delle prime metanalisi condotte⁸ successivamente (vedi *Tabella 1*) è emersa la superiorità della vortioxetina nella riduzione dei punteggi MADRS rispetto al placebo (Weighted mean difference, WMD = -3,92; IC 95% da -5,258 a -2,581). In una successiva, condotta su 12 studi pubblicati e non⁹, la vortioxetina era significativamente più efficace del placebo sia come miglioramento della depressione maggiore (Standard Mean Difference, SMD = -0.217) che come tasso di risposta e di remissione. Tale modesta differenza potrebbe essere ritenuta di entità al limite della significatività clinica¹⁰. Se paragonata ad altri farmaci attivi l'efficacia era della stessa entità. Tuttavia la metaregressione che esclude gli studi di confronto tra vortioxetina e agomelatina mostrava come altri antidepressivi quali venlafaxina e duloxetina fossero più efficaci di vortioxetina per quanto riguarda il miglioramento della severità depressiva e tasso di risposta e remissione. Due meta-analisi sono invece state condotte su singoli dosaggi di vortioxetina. La prima di queste¹¹ ha valutato l'efficacia del dosaggio di 5 mg e ha mostrato come questa molecola a tale dosaggio sia più efficace del placebo nel tasso di risposta (OR=1.84, IC 95 1.16-2.93) ma non risultava essere più efficace in modo statisticamente significativo nel tasso di remissione (OR=1.47, IC 95 % 0.95-2.30). La seconda analisi ha riguardato il dosaggio di 10 mg¹²: tale formulazione aumentava in modo significativo il tasso di risposta e di remissione rispetto al placebo. Inoltre, diminuiva significativamente i punteggi delle scale di sintomatologia depressiva. Una delle più recenti¹³ è stata eseguita solo su dosaggi di vortioxetina approvati (5-20 mg) e ha evidenziato una riduzione del MADRS maggiore della riduzione di 2 punti della scala della sintomatologia depressiva rispetto al placebo che è ritenuta clinicamente significativa ottenuta con il dosaggio di 10 mg e di 20 mg. Per la maggior parte degli outcome considerati è stato osservato un effetto dose-dipendente. Questa osservazione potrebbe essere clinicamente importante dal momento che non è invece stata riportata con altri farmaci antidepressivi. È tuttavia da notare che il dosaggio di vortioxetina di 15 mg non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto al placebo a causa probabilmente del limitato numero di studi che testavano tale dosaggio. L'efficacia dose-dipendente evidenziata in tale meta-analisi è tuttavia in contrasto con i risultati di una analisi precedente¹⁴ che aveva preso in considerazione anche dosaggi inferiori e in cui non emergeva un chiaro effetto dipendente dal dosaggio. Anche la presente meta-analisi

aveva in ogni caso dimostrato la superiorità del nuovo antidepressivo nei confronti del placebo in quasi tutti i dosaggi ad eccezione del dosaggio di 15 mg, in merito a diminuzione della sintomatologia depressiva e tasso di risposta ottenuta. Per quanto riguarda il tasso di remissione, una risposta significativa è stata raggiunta solo con i dosaggi di 10 e 20 mg.

Quando la vortioxetina è stata paragonata a confronto attivo (duloxetina e venlafaxina), il tasso di risposta è risultato tuttavia inferiore rispetto ai comparator attivi per i dosaggi pari a 5, 15 e 20 mg; non è risultato statisticamente diverso per i dosaggi di 2,5 e 10 mg. Un recente studio ha confermato tali dati asserendo che la duloxetina è associata ad una maggiore riduzione della sintomatologia depressiva rispetto alla vortioxetina con un tasso di risposta superiore ed un tasso di remissione di simile entità¹⁵.

I risultati emersi in una analisi di confronto indiretto con altri farmaci attivi¹⁶ hanno mostrato la sovrapposibilità di efficacia di vortioxetina con altri farmaci antidepressivi (agomelatina, esvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina e vilazodone) in termini di riduzione della sintomatologia depressiva.

Pochi sono gli studi condotti per verificare l'efficacia del farmaco nel passaggio da un altro antidepressivo nelle forme di depressione maggiore. Uno di questi¹⁷ è stato condotto in pazienti che non avevano risposto completamente o in modo adeguato al trattamento con la monoterapia di SSRI o SNRI (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina, duloxetina, e venlafaxina). I pazienti erano così randomizzati a ricevere agomelatina, o vortioxetina. Dopo 12 settimane tutti i pazienti in entrambi i gruppi avevano ottenuto un miglioramento significativo della patologia ma la vortioxetina si è dimostrata significativamente più efficace anche nella risposta terapeutica e nella remissione. Il punto di forza di tale studio risiedeva nella estrema generalizzabilità dei risultati dal momento che la popolazione studiata è molto vicina alla normale pratica clinica.

Studi a lungo termine

Nella depressione maggiore le ricadute dopo piena remissione in seguito a trattamento antidepressivo sono piuttosto frequenti ed è pertanto fondamentale valutare l'efficacia di tali farmaci anche a lungo termine. Tuttavia, gli studi a lungo termine sono limitati e sono essenzialmente rappresentati dall'estensione di studi clinici di fase acuta con disegno in aperto in cui tutti i pazienti eleggibili che avevano completato lo studio di fase acuta assumevano un dosaggio flessibile di vortioxetina per ulteriori 52 settimane. Solo tre di 6 studi a lungo termine sono stati pubblicati.

Uno di questi aveva lo scopo di valutare l'efficacia della vortioxetina¹⁸ come terapia di mantenimento per prevenire le ricadute in termini di episodi di depressione maggiore. Sono stati analizzati 639 pazienti i quali, per un periodo di 12 settimane sono stati trattati tutti in aperto con dose flessibile di vortioxetina, dopo 8 settimane la dose era fissata per il resto dello studio (da 24 a 64 settimane). I pazienti

in remissione ($MADRS \leq 10$) sono stati poi randomizzati a ricevere in cieco placebo o vortioxetina con un dosaggio pari a quello che era stato necessario per la remissione. Dopo 24 settimane il trattamento con vortioxetina ha determinato un rischio di ricadute di due volte inferiore rispetto al placebo (13% vs 26%; $HR=2,01$; IC 95% 1,26-3,21), confermando la sua capacità nel mantenere la sua efficacia. Nel secondo studio di Baldwin et al.¹⁹ i pazienti trattati con vortioxetina dopo 52 settimane hanno riportato una ridotta sintomatologia depressiva; la proporzione di pazienti rispondenti al trattamento ha raggiunto il 94%, e la percentuale di soggetti in remissione raggiungeva l'83%. Anche lo studio di Alam et al.²⁰ infine suggerisce una efficacia del farmaco che si mantiene per 52 settimane.

Popolazione anziana

Lo studio di Katona et al.²¹ ha studiato specificamente una popolazione di soggetti con età ≥ 65 anni (età media di 71 anni) in cui vortioxetina 5 mg è stata confrontata con placebo o con duloxetine 60 mg per 8 settimane. Vortioxetina si è dimostrata significativamente più efficace rispetto al placebo in termini di riduzione del punteggio della scala HAM-D24 (-3,3 punti; $p=0,001$), di tasso di risposta (53,2% vs 35,2%) e di remissione (29,2% vs. 19,3%). Lo stesso studio ha anche dimostrato una superiorità in termini di test cognitivi neuropsicologici per la valutazione della funzionalità esecutiva, attenzione, velocità di esecuzione, memorizzazione.

Funzione cognitiva

Lo studio di Katona et al.²¹ ha valutato anche l'aspetto della funzionalità cognitiva. I criteri di eleggibilità dello studio escludevano pazienti con patologie neurodegenerative. I pazienti che assumevano vortioxetina hanno mostrato miglioramenti in termini di memorizzazione, apprendimento e velocità di elaborazione verbale rispetto ai pazienti che assumevano duloxetine e placebo. In base a tali dati pertanto la vortioxetina non sembra indurre problemi di tipo cognitivo, migliorando, anzi, le condizioni iniziali. Inoltre dati di una meta-analisi su 3 studi clinici randomizzati controllati con placebo e su due studi controllati con duloxetine²², condotti al fine di valutare la funzionalità cognitiva, dimostrano come vortioxetina migliori tale aspetto sia rispetto al placebo che alla duloxetine indipendentemente dalla sintomatologia depressiva.

Effetti indesiderati

La vortioxetina è ben tollerata. L'effetto indesiderato più comune è la nausea. L'incidenza è correlata al dosaggio, con un'incidenza del 32% dei pazienti che assumevano un dosaggio di vortioxetina di 15 o 20 mg. Altri effetti indesiderati riscontrati sono stati diarrea, stitichezza, costipazione e vomito.

In generale, nelle diverse meta-analisi è stato riportato un tasso di eventi avversi più elevato con l'utilizzo della vortioxetina rispetto al placebo, ma rispetto ai farmaci attivi di confronto presenta un tasso di interruzione inferiore a causa di eventi avversi⁹.



Non sono emersi problemi rilevanti in termini di alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca né di altre problematiche a livello cardiaco.

Un aspetto particolarmente positivo del farmaco è la mancanza di effetto sul peso corporeo a differenza di altri antidepressivi.

Disfunzione sessuale

L'alterazione nella funzionalità sessuale è uno degli aspetti più rilevanti nel trattamento della depressione in quanto correlata all'aderenza terapeutica. Negli studi condotti su vortioxetina la percentuale di soggetti che riporta disfunzione sessuale è più bassa degli altri antidepressivi nonostante sia essenzialmente un agonista serotoninergico. Negli uomini l'incidenza varia dal 3% (con un dosaggio di 5 mg/die) al 5% (con un dosaggio di 20 mg/die), nelle donne la percentuale va da <1% a 2%, rispettivamente.

I dati che derivano dai due studi a lungo termine evidenziano una percentuale del 14% di eiaculazione precoce e del 10% di disfunzione erettile negli uomini trattati con vortioxetina e del 16-46% di disordine del desiderio sessuale ipoattivo in donne in premenopausa.

Avvertenze e controindicazioni

Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza ed efficacia di vortioxetina nei soggetti di età inferiore a 18 anni. L'uso concomitante di inibitori non selettivi delle monoaminoossidasi (MAO) o inibitori selettivi delle MAO-A rappresenta una controindicazione all'assunzione di vortioxetina a causa del rischio di Sindrome Serotoninergica. Anche la somministrazione concomitante con altri farmaci ad azione serotoninergica (es. tramadolo, sumatriptan

ed altri triptani) può indurre sindrome serotoninergica. La vortioxetina deve inoltre essere usata con cautela in pazienti che hanno una storia di convulsioni o in pazienti con epilessia instabile e deve essere sospesa nei pazienti che sviluppano convulsioni o in quelli con frequenza di convulsioni aumentata.

Il farmaco aumenta la probabilità di sanguinamento vista l'interferenza con il reuptake della serotonina. L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), aspirina, warfarin, e anticoagulanti e/o altri farmaci noti che interferiscono con la funzionalità piastrinica può aumentare pertanto il rischio di anomalie del sanguinamento.

Non dovrebbe essere usato in gravidanza e durante l'allattamento in quanto studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e non può essere escluso un rischio per i bambini allattati dal momento che il farmaco viene escreto anche nel latte.

Costi

Il costo mensile al dosaggio di 10 mg (raccomandato per gli adulti con meno di 65 anni) è di 35 euro, circa il doppio di quello della duloxetina al dosaggio raccomandato di 60 mg e decisamente più elevato di quello di altri SSRI come ad es. la sertralina, che ha un costo mensile di 6 euro.



IN SINTESI...

La vortioxetina è un nuovo farmaco indicato per il trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti. Agisce in modo multimodale aumentando la disponibilità sinaptica della serotonina e modulando anche i sistemi della noradrenalina, dopamina, acetilcolina e istamina. Negli studi a breve termine si è dimostrata generalmente più efficace rispetto al placebo nel miglioramento della sintomatologia depressiva, nel tasso di risposta e di remissione. I dati ricavati a sostegno dell'uso del farmaco nelle estensioni di 52 settimane di alcuni studi evidenziano che i miglioramenti registrati venivano mantenuti anche nel lungo termine.

La tollerabilità della vortioxetina è risultata complessivamente simile a quella degli altri antidepressivi che agiscono attraverso la serotonina. La bassa incidenza di effetti indesiderati a livello della funzionalità sessuale e del peso corporeo, oltre che gli effetti sul sistema cognitivo nelle persone anziane, potrebbero rappresentare un vantaggio che, però, al momento non è sufficientemente documentato.

Sono necessari ulteriori dati a lungo termine e soprattutto informazioni di efficacia in condizioni di normale pratica clinica per verificare in modo più approfondito se i miglioramenti riscontrati negli studi registrativi siano clinicamente significativi.

I dati di confronto con altri farmaci antidepressivi sono ancora limitati e non evidenziano una superiorità di vortioxetina verso altri competitor.

IL NOSTRO GIUDIZIO

1

Non siamo d'accordo

2

Non apporta nulla di nuovo

3

Eventualmente utile

4

Interessante

5

Novità importante

Bibliografia

- Bang-Andersen B, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011;54: 3206-3221.
- Mørk A et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340:666-75.
- http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-1602.
- Mathers CD et al. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- Rozenzweig-Lipson S. et al. Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol Ther* 2007;113:134-143.
- Papakostas GI. Limitations of contemporary antidepressants: tolerability. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 10:11-17.
- Berhan A. et al. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Psychiatry* 2014;14:276.
- Pae CU. Et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40:174-86.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-975742636741>.
- Fu J. et al. The efficacy and safety of 5 mg/d Vortioxetine compared to placebo for major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychopharmacology* 2015;232:7-16.
- Li G. The efficacy and safety of 10 mg vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:523-31.
- Thase ME. et al. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(6):979-93.
- Meeker AS. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015;4:21.
- Li G. et al. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2016;36:509-17.
- Llorca PM. et al. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:2589-606.
- Montgomery SA. et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:470-82.
- Boulenger JP et al. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26:1408-1416.
- Baldwin DS et al. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1717-24.
- Alam MY. et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29:36-44.
- Katona C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 215-223.
- McIntyre RS. et al. Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 1-9.



A che punto siamo con gli studi clinici randomizzati controllati (RCT)?

GIANNI TOGNONI
IRCCS Istituto Mario Negri, Milano

Quadro di riferimento

All'origine di questa nota ci sono due motivazioni opposte, che si spera possano emergere come fortemente complementari:

a) Il *New England Journal of Medicine* (NEJM) ha pubblicato nel 2016 una *Clinical Trial Series*¹⁻⁹, le cui referenze, accompagnate da una brevissima guida alle loro parole chiave, sono riportate nella *Tabella 1*, che propone una rilettura complessiva del ruolo, dell'affidabilità, delle prospettive di sviluppo e di utilizzazione dei RCT (Randomized Controlled Trial), non solo (né prevalentemente) per la valutazione di farmaci, ma come strumento e snodo culturale di tutto l'ambito della Salute Pubblica, e dell'interfaccia tra evidenze scientifiche clinico-assistenziali e variabili non-mediche che ne determinano la trasferibilità nella realtà dei diversi contesti socio-economici¹⁰.

b) Tutta la serie può essere letta come una constatazione-conferma che riguarda con la stessa intensità due attori imprescindibili dei percorsi, delle strategie, della gestione complessiva dell'assistenza: il mondo della medicina generale e quello infermieristico risultano sostanzialmente assenti (o rintracciabili come eventi occasionali-rari) durante il lungo percorso (metodologico e fattuale) proposto dal NEJM, nel campo definito dal titolo (di cui non è certo necessario sottolineare la rilevanza generale).

Questa dissociazione tra la centralità data dalla più autorevole rivista medica alla metodologia considerata come *gold standard*, e l'assenza dal mondo di produzione di conoscenze di due attori centrali come la medicina generale e il mondo infermieristico, è tanto più interessante (e provocatoria?) dal momento in cui non viene neppure menzionata negli articoli che fanno parte della serie.

Dal punto di vista che qui interessa, si è pensato che il dato di fatto della dissociazione-assenza può e deve essere l'occasione di una *riflessione propositiva*, indicando:

– le implicazioni immediatamente rilevanti e da tener presenti degli scenari metodologici ed operativi che vengono proposti, dal punto di vista dell'uso delle conoscenze scientifiche esistenti;

– la prospettiva di sviluppo di attività di ricerca ben innestate nella pratica corrente di contesti assistenziali che, proprio per l'assenza degli operatori del quotidiano (medici di base e infermieri), si possono considerare orfani in attesa

di adozione per programmi estremamente concreti di ricerca di grande rilevanza (sia a livello sperimentale che epidemiologico).

Per una visione di insieme

La *Tabella 1* che elenca, nell'ordine in cui sono stati pubblicati, gli articoli del NEJM può essere considerata, anche soltanto attraverso la sottolineatura di alcuni termini e/o concetti che compaiono nel titolo, un primo riassunto-messaggio, che viene esplicitato, e dovrebbe essere riconoscibile, nella lettura (quasi come in un unico testo) dei brevissimi commenti. Per suggerire una comprensione più completa, si è fatto anche un rimando (sono le due prime citazioni della Tabella) a due testi pubblicati sullo stesso numero che dà inizio alla serie, che contengono affermazioni particolarmente interessanti, che si ri-propongono come chiave di lettura più generale.

1) I RCT sono il miglior strumento che abbiamo a disposizione per tradurre un'informazione medica che riteniamo possa essere vera, in una evidenza di cui possiamo affermare, che secondo criteri e limiti che devono essere ben definiti, è di fatto corrispondente ad un'informazione fondata. Non si poteva mettere meglio in evidenza il doppio volto del ruolo e del contributo dei RCT: strumento solido, ma puntuale; veri, ma in quadri di riferimento ben definiti; strumento privilegiato, ma mai esclusivo; che è in permanente evoluzione.

2) Il titolo dato alla serie di articoli, che hanno come autori protagonisti di tutte le fasi di una ricerca basata su RCT, (da metodologi ad autorità registrative, a clinici, epidemiologi, esperti di salute pubblica e di economia) è ulteriormente suggestivo di un approccio che deve essere dinamico: *Il volto [che sempre cambia- in cambiamento] dei RCT*. Se l'obiettivo – produzione di verità di cui è sempre ben disponibile la probabilità – è lo stesso, le componenti tecniche che possono garantire l'affidabilità dello strumento sono/devono essere quanto mai flessibili, per essere coerenti non tanto con la *definizione formale* di cosa è un RCT, ma con la funzione concreta ed esplicita che è assegnata a questa tecnica in un dato tempo e contesto.

3) La *storia* dei RCT è più illuminante, e metodologicamente fondamentale della loro correttezza formale. Il secondo articolo citato nella tabella (da leggere!) è molto chiaro in questo senso, concludendo così il suo lungo viaggio negli ultimi 70 anni: siamo ad un incrocio molto critico nella storia dei RCT. Concepiti originalmente per ridurre le possibilità

Tabella 1. La serie del New England Journal of Medicine su RCT: The changing face of clinical trials

1. Editoriale Clinical trial series¹

Woodcock J, Miller PW, McMurray JJV, Harrington DP, Drazen JM. *Clinical trial series. NEJM 2016;374:2167.*

2. Lezioni dalla storia dei RCT²

Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. *Assessing the gold standard-lessons from the history of RCTs. NEJM 2016;374:2175-81.*

3. Integrare la ricerca sull'efficacia comparata di un intervento-trattamento con l'assistenza ai pazienti³

Fiore LD, Lavori PW. *Integrating randomized comparative effectiveness research with patient care. NEJM 2016;374:2152-8.*

Importante e molto significativa la scelta di questo tema come apertura di una serie dedicata a una tecnica-tecnologia tradizionalmente considerata (nella legislazione, nella tecnologia, nella operatività) *altra*, separata dalla routine. I due termini distintivi dei trial, (*comparative* e *randomized*) devono-possano essere integrati nella logica di epidemiologia-trasferibile (*effectiveness*), che può essere ritrovata solo nella normalità amministrativa dell'assistenza dei pazienti reali.

4. Disegni adattivi per le sperimentazioni cliniche⁴

Bhatt DL, Metha C. *Adaptive design for clinical trials. NEJM 2016;375:65-74.*

Il titolo corrisponde ad uno dei capitoli più controversi, più aperti, più in evoluzione della metodologia dei RCT (in tutte le loro fasi), con un fiorire di dibattiti e proposte tra statistici, industrie, centri regolatori. Il messaggio di fondo tuttavia è molto chiaro: il dogma che il protocollo è definito rigidamente fin dall'inizio, diventa *adaptive*: non meno rigoroso, disegnato in modo esplicito, per essere adattabile alla popolazione inclusa realmente nella ricerca, alla considerazione di andamento nel tempo. Il *rigore* scientifico (ben cosciente di essere all'incrocio tra conflitti di interesse contraddittivi, ben sottolineati nel commento generale) non è in discussione: si confronta solo in modo più esplicito con la rilevanza dei risultati (la loro tempestività, la loro trasferibilità) obbligando anche la statistica a non essere un'autorità a priori, ma un pezzo della ricerca.

5. I trial pragmatici⁵

Ford I, Norrie J. *Pragmatic trials. NEJM 2016;375:65-74.*

Continua il percorso che cerca di ricondurre i RCT ad essere parte dell'assistenza, e non un prodotto di un laboratorio/mondo separato. Il tema di questo capitolo non è certo nuovo. Gli studi GISSI sono entrati in questo senso nella storia dei RCT proprio per aver considerato (concettualmente, metodologicamente, operativamente) che era il Servizio Sanitario Nazionale il laboratorio reale; e la sua popolazione non l'oggetto ma i soggetti della sperimentazione, con pochissimi criteri di esclusione, con una raccolta dati che coincideva con una buona pratica clinico-assistenziale, e non con le regole delle GCP. I risultati si erano visti. Il trial *pragmatico* era l'eccezione tollerata. La storia dei RCT lo ha riconosciuto ovviamente come una delle possibilità da utilizzare preferenzialmente quando si tratta di studi delle prime fasi di sperimentazione dei farmaci, ma negli scenari di salute pubblica che già sono trattati nel primo capitolo della serie (ref. 3)

6-7. Quando fallisce l'outcome principale: cosa fare?⁶⁻⁷

Pocock SJ, Stone GW. *The primary outcome fails- what next? NEJM 2016;375:861-70.*

Pocock SJ, Stone GW. *The primary outcome is positive- Is it good enough? NEJM 2016;375:971-9.*

Come, e più degli altri, sono da leggere. Per la loro linearità e pulizia, e per la didattica con cui si smitizza- per renderlo più vicino alla realtà concreta ed agli obiettivi primari (cioè sostanziali, più che statistici) delle condizioni cliniche, delle popolazioni, dei risultati dei RCT- uno dei capitoli più formali, più rigidamente interpretati, più importanti dei RCT. Il *gold standard*, è chiaro, rimane: un RCT può e deve essere esaminato per i suoi risultati previsti, stimati, quantificati. Ma se, come succede, le attese non sono così lineari come ci si aspettava? La *failure* è la fine o può essere un'altra, diversa, dovuta opportunità di lettura? Il primo autore dei due articoli - vero personaggio *mitico* - per competenza. E per capacità di navigare nelle tempeste dei conflitti di interesse, nel campo della statistica- garantisce una lettura che fa toccare con mano, anche con molti esempi, i problemi concreti.

8. Data monitoring Committees⁸

De Mets DL, Ellenberg SS. *Data Monitoring Committees- expect the unexpected. NEJM 2016;375:1365-71.*

I comitati indipendenti dai ricercatori che sorvegliano l'andamento dei RCT, per contribuire (ancor più quando i disegni sono in *cieco*, o *mascherati*) alla sicurezza delle /dei pazienti da una parte, alla permanente rilevanza o alla insorgente futilità del protocollo di studio, sono state una delle evoluzioni più importanti dei RCT. Sia perché hanno contribuito alla loro correttezza, sia perché hanno posto in evidenza l'importanza di avere sguardi indipendenti, spesso dialettici, e non come accordi tra colleghi come garanzia di scientificità. La seconda parte del titolo è un buon promemoria, e vale sempre.

9. Lezioni in incertezza ed umiltà⁹

Pfeffer MA, McMurray JJV. *Lessons in uncertainty and humility- Clinical trials involving hypertension. NEJM 2016;375:1756-66.*

Sorpresa importante nel linguaggio del titolo di questo ultimo articolo della serie. Porre due termini come *uncertainty* e *humility* a concludere una serie di articoli tanto autorevole sulla tecnica che è *gold standard* per produrre evidenze è una decisione tanto più interessante perché ha il volto di Giano:

- può essere il messaggio più riassuntivo, e da cui farsi guidare professionalmente, metodologicamente, eticamente: *non siate mai arroganti pensando di possedere la verità dell'evidenza;*

- può essere la copertura più demagogica di una autodichiarazione di scientificità e di assenza di conflitti di interesse applicata per di più ad un campo tanto pieno di certezze proclamate, come l'ipertensione.

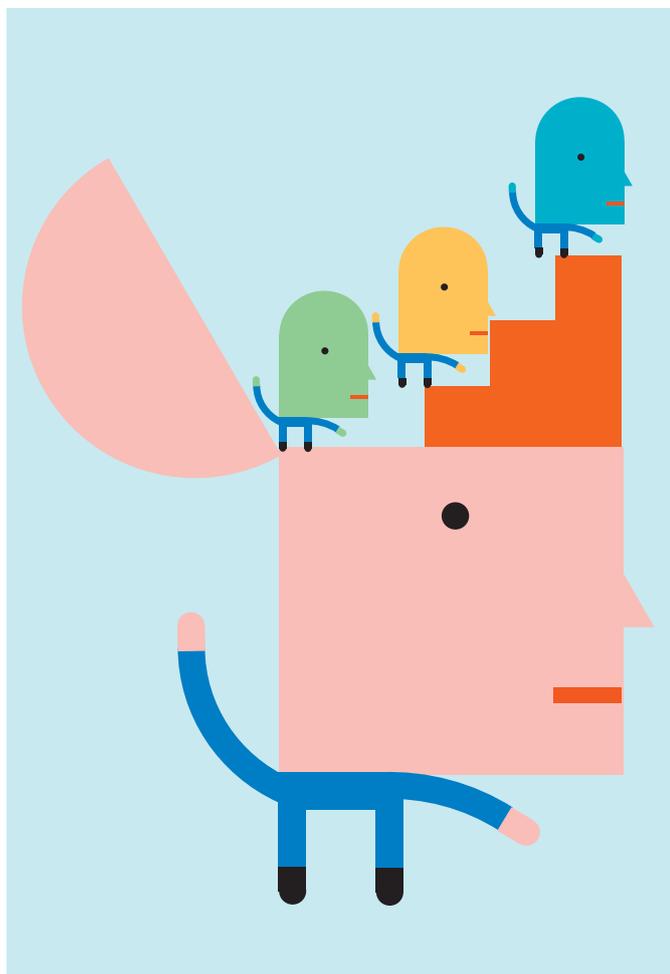
I due autori - protagonisti assoluti nel campo dei RCT in tutti i settori del campo cardio-cerebrovascolare- sono una garanzia per invitare a leggere. Sicuramente la storia che raccontano è il commento migliore a quanto si è detto commentando l'articolo alla ref. 2. E sarà molto istruttivo sapere allora decidere per quale lettura dare ai due termini al centro, e raccomandati dal titolo.

di *bias* nella ricerca, i RCT sono diventati luoghi di conflitti di interessi da esaminare, di volta in volta, con estrema attenzione... Come strumenti storicamente condizionati, il loro sviluppo dipende, con la stessa importanza, da variabili scientifiche, politiche, economiche. Solo la comprensione di questa complessità permette di usarli criticamente, e perciò efficacemente... Nel quadro di sempre crescenti disuguaglianze nella salute globale, siamo sicuri che i RCT possano essere il *gold standard* per la produzione di conoscenze di valore generale per la salute pubblica? Questa domanda è il test posto alla capacità dei ricercatori-operatori sanitari di tradurre il proprio ruolo e le proprie responsabilità in risultati affidabili ed utilizzabili dalla società.

Le lezioni di metodologia ed operative che può essere utile memorizzare

Anche quest'ultimo paragrafo parte da una breve citazione della referenza 1. È una *dedica* ad uno degli autori che avevano immaginato la serie degli articoli. Ne riassume il cammino con una frase che sembra perfettamente declinabile al futuro, come un augurio per quei protagonisti-soggetti di ricerca non menzionati negli articoli, ed alle/ai quali è specificamente diretta questa parte: "...[avere] la passione di cambiare quello che si pensa-sogna in qualcosa che si conosce e si comunica".

L'augurio può essere la parafrasi di un'indicazione molto tecnica e che risponde non solo alla sfida di dissociazione-assenza da cui si è partiti, ma alla logica complessiva con la quale è possibile orientare questa lettura in una identità



pratica-metodologica: *il passaggio da fare è quello di rappresentarsi non solo né principalmente come lettori-destinatari, ma come produttori di conoscenze.* I pezzi del puzzle degli articoli del NEJM definiscono di fatto uno scenario che è su misura per coloro che lavorano oggi e stanno perciò *sperimentando* – sia quotidianamente, che nel lungo periodo, all'incrocio di competenze, organizzazione, cultura- il cambiamento del sistema sanitario-assistenziale-sociale che impone (ha imposto) *il cambiamento di volto anche al gold standard* della metodologia, che è il RCT.

Le indicazioni operative che si possono derivare dall'insieme dei contenuti della tabella sono molto dirette.

1. Sperimentare è la tecnica più semplice ed efficiente per produrre conoscenza. Che sia questa di tipo valutativo, di intervento, o di comprensione e di rapporto causale tra variabili/funzioni, e di confronto tra strategie, ruoli, competenze...

2. Il passaggio essenziale è a costo zero dal punto di vista economico-organizzativo: è la formulazione di una domanda a partire da un *non so-vorrei sapere- non sono convinto- sarebbe bello se...* La verifica della rilevanza e dell'intelligenza della domanda-curiosità-ipotesi-attesa, è anzitutto un lavoro di testa, di dialogo, di confronto:

- con *pari e/o* con chi si pensa debba essere parte (come collaboratore o come polo dialettico) della ricerca;

- con *la letteratura* pertinente con il tema: senza regole speciali, come quando ci si informa per partire per un viaggio: sapere dove e perché si va, e quanto si vuole investire nel viaggio, perché, come il viaggio, la ricerca può essere solo frutto di un desiderio-piacere.

3. La metodologia (tutti gli articoli lo hanno detto) è al servizio e dipendente dalle idee. Non ci sono limiti alla flessibilità: i due *bias* di cui preoccuparsi sono molto semplici da evitare, se si vuole: l'ignoranza (programmata e /o non evitata) del problema sul quale si vuole produrre conoscenza; la dipendenza nella formulazione/realizzazione del protocollo da interessi che, a priori, pre-determinano la direzione dei risultati e/o della loro interpretazione.

4. Lo spettro dei problemi conducibili a *sperimentazioni pragmatiche* e/o che valutano in modo randomizzato (ed è importante la sottolineatura di come questo termine può-deve essere declinato non per creare procedure estranee nei servizi) interventi e strategie è molto stimolante. L'aggiornamento più efficiente-efficace del personale che può produrre conoscenze dall'interno delle incertezze della propria pratica potrebbe essere quello della compilazione periodica (a livello collegiale) della lista di domande in cerca-attesa di risposta.

5. Per l'universo infermieristico, e di coloro che lavorano nella fragilità, i grandi capitoli della non – autonomia, del dolore (dalle cure palliative¹¹ a quello cronico da varie cause), della gestione dei pazienti con disturbi cognitivi,¹² della cronicità di comorbidità,¹³⁻¹⁴ da gestire con più o meno intensità, sono totalmente aperti, e sostanzialmente *orfani* di reti assistenziali capaci di includere pazienti effettivamente rappresentativi delle diversità culturali, socioeconomiche, di condizioni di vita. Non sono pazienti da *reclutare*: sono le/i

pazienti che occupano il quotidiano. In attesa di *evidenze* che riguardano l'uno o l'altro farmaco che è loro prescritto.

6. Sembra di grande interesse – per le scuole di formazione, e i corsi di dottorato, i progetti di valutazione aziendali – riprendere-tradurre (non *linguisticamente*, ma nella sostanza) le tante provocazioni e proposte della serie di articoli che hanno provocato questa nota. È un cambiamento di logica e di cultura molto interessante: che va con i suoi accenti culturali (molto centrati sulla clinica-assistenza, non su dichiarazioni generali), in chiara controtendenza con i ricorrenti deliri burocratici e organizzativi delle Agenzie regolatorie e di sanità che continuano a declinare il binomio **RCT-EBC** (Evidence Based Care) nel modo più rigido, regressivo, lontano dalla realtà dei bisogni e dei ruoli di produttori intelligenti di conoscenze degli operatori sanitari e della collettività e dei pazienti-cittadini.

P.S. Quando la serie degli articoli qui commentati sembrava conclusa, è stato pubblicato un ultimo contributo, il cui titolo esprime a sufficienza l'importanza:

Rosenblatt M. *The Large Pharmaceutical Company Perspective*. *NEJM* 2017; 376:52-60.

Le domande sul come mai questa dis-continuità, potrebbero essere molte o nessuna. La posizione assolutamente dominante nell'industria farmaceutica nel campo della normativa e della gestione concreta del mondo dei trial è troppo nota, per dover essere qui ripresa. È forse più importante sottolineare l'assenza in tutto questo percorso di un contributo esplicito, delle autorità regolatorie, i cui rappresentanti non hanno certo difficoltà di accesso al *NEJM*. Ed è ancor più un peccato (evitabile? programmato? imposto?) che non si sia utilizzata questa occasione per un esercizio di trasparenza sui costi reali dei trial nell'insieme dei bilanci di R&D dell'industria e delle agenzie pubbliche, per dare l'idea più concreta dell'infinita distanza e asimmetria tra gli attori in gioco, così come della falsità del citare i costi dei trial (che di fatto finiscono per essere "peanuts", noccioline) per giustificare i prezzi ormai surreali con i quali i farmaci sono proposti, e riconosciuti da autorità che continuano a chiamarsi "pubbliche", sul mercato.

Bibliografia

1. Woodcock J, Miller PW, McMurray JJV, Harrington DP, Drazen JM. Clinical trial series. *NEJM* 2016; 374:2167.
2. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the gold standard- lessons from the history of RCTs. *NEJM* 2016;374:2175-81.
3. Fiore LD, Lavori PW. Integrating randomized comparative effectiveness research with patient care. *NEJM* 2016; 374:2152-8.
4. Bhatt DL, Metha C. Adaptive design for clinical trials. *NEJM* 2016; 375:65-74.
5. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *NEJM* 2016;375:65-74.
6. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails- what next? *NEJM* 2016; 375:861-70.
7. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome is positive- Is it good enough? *NEJM* 2016; 375:971-9.
8. De Mets DL, Ellenberg SS. Data Monitoring Committees- expect the unexpected. *NEJM* 2016; 375:1365-7.
9. Pfeffer MA, McMurray JJV. Lesson do in uncertainty and humility- Clinical trials involving hypertension. *NEJM* 2016; 375:1756-66.
10. Tognoni G. Pro-memoria metodologico 2016. *Assist Inferm Ric* 2016; 35:2-5.
11. Malani PN, Widera E. The promise of palliative care: translating clinical trials to clinical care. *JAMA* 2016; 316:2010-1.
12. Hanson LC, Zimmerman S, Song MK, Lin FC, Rosemond C, Carey TS, et al. Effect of the goals of care intervention for advanced dementia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.
13. Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Cabo H, Tsaparas K, et al. A multicomponent exercise intervention that reverses frailty and Improves cognition, emotion, and social networking in the community-dwelling frail elderly: a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc* 201;17:426-33.
14. Potter K, Flicker L, Page A, Etherton-Beer C. Deprescribing in frail older people: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2016; 11:e0149984.
15. Rosenblatt M. The Large Pharmaceutical Company Perspective. *NEJM* 2017; 376:52-60.



Profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva

PIETRO RAGNI¹, VALENTINA CHIESA^{1,2}, ERMANNO GABBI³, VINCENZO SIGNORETTA⁴, LUISA VASTANO⁵, FULVIO CURTI⁶

1 Struttura Governo Clinico, Azienda USL di Reggio Emilia

2 Unità di Sanità Pubblica, Dip. di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali, Università degli Studi di Parma

3 Struttura Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera – IRCCS S. Maria Nuova, Reggio Emilia

4 Dipartimento Farmaceutico, Azienda USL Romagna

5 Cardiologia, Dipartimento Cure Primarie Azienda USL di Reggio Emilia

6 Odontoiatra, libero professionista

Introduzione

L'endocardite infettiva (EI) è un'infezione microbica endovascolare di strutture cardiovascolari, principalmente le valvole native, ma può riguardare l'endocardio atriale e ventricolare e di fatto il termine include anche le endoarteriti di vasi intratoracici (dotto arterioso pervio, shunt artero-venosi, coartazione aortica) o di dispositivi intracardiaci (ad esempio, protesi valvolari, elettrodi di un pace-maker o di un defibrillatore impiantato). La lesione caratteristica è rappresentata dalla "vegetazione", una massa di dimensioni variabili contenente piastrine, eritrociti, fibrina, cellule dell'infiammazione e microrganismi.

Il termine "endocardite infettiva" è oggi preferito al precedente "endocardite batterica", poiché della patologia possono essere responsabili oltre a batteri anche clamidie, rickettsie, micoplasmi, miceti e probabilmente anche virus.

Nonostante i progressi compiuti in ambito diagnostico e terapeutico, ancora oggi l'EI rimane una condizione morbosa gravata da una prognosi severa e da elevata mortalità, che in ambito intraospedaliero oscilla tra 15-22% e a un anno dalla diagnosi sale al 33%, fino ad arrivare a cinque anni al 40%.

Epidemiologia, microbiologia e fattori di rischio

L'EI rappresenta una malattia relativamente rara, con un'incidenza media stimata di 3-10 casi per 100.000 abitanti/anno, range che riflette le sensibili differenze diagnostiche e di metodologia delle rilevazioni epidemiologiche più che una variabilità reale dell'incidenza. Attualmente l'incidenza è più elevata dopo i 50 anni di età, a differenza di un secolo fa, quando l'età mediana dei pazienti era inferiore ai 30 anni. Complessivamente è più frequente nei maschi (rapporto M:F all'incirca 3:2), ma nei soggetti di età inferiore a 30 anni è più frequente nel sesso femminile.

Negli ultimi cinquant'anni l'incidenza complessiva dell'EI

è rimasta stabile, mentre si è assistito a significative modificazioni delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e del relativo profilo microbiologico. Soprattutto con il declino della malattia reumatica si sono osservate variazioni della popolazione a rischio, con aumento di soggetti in età senile, di pazienti sottoposti a precedente intervento cardiocirurgico o impianto di dispositivi intracardiaci, di pazienti affetti da importanti comorbidità (diabete, tossicodipendenza, infezione da HIV, neoplasie in trattamento chemioterapico, emodialisi, trapianto d'organo). Si è poi aggiunto un nuovo importante fattore di rischio: l'esposizione nosocomiale a dispositivi medici invasivi.

Praticamente quasi ogni tipo di alterazione strutturale cardiaca può predisporre all'EI, specialmente se è all'origine di turbolenze emodinamiche. Si evidenziano:

- la cardiopatia reumatica;
- difetti cardiaci congeniti fra i quali principalmente la persistenza del dotto arterioso, difetto del setto ventricolare, coartazione aortica, tetralogia di Fallot;
- lesioni cardiache di origine degenerativa (ad es. calcificazione dell'anulus mitralico, lesioni aterosclerotiche);
- presenza di protesi valvolari, pacemaker, defibrillatori;
- la presenza di prolasso mitralico è associata ad aumentato rischio di EI. Questo punto richiederebbe approfondimenti per i quali si rinvia ad altre letture; anticipiamo comunque che anche in presenza di questo fattore di rischio non è indicata la profilassi antibiotica dell'EI.

Conseguentemente alle variazioni epidemiologiche di cui si è detto, anche il profilo eziologico si è sostanzialmente modificato negli anni. Le percentuali di EI da *S. aureus* e da enterococchi sono aumentate mentre risultano ridotte quelle

da streptococchi e con colture negative.

Sebbene moltissime specie di batteri e funghi siano in grado di causare l'EI, poche specie batteriche sono responsabili della maggior parte dei casi: streptococchi (*S. viridans*, *S. bovis* e altri) e stafilococchi (*S. aureus* e stafilococchi coagulasi negativi) sono assieme responsabili dell'80 - 90% dei casi con coltura positiva, seguiti dagli enterococchi.

Relazione tra batteriemie ed EI

I dati oggi disponibili non documentano evidenza certa di causalità diretta tra procedure chirurgiche e insorgenza di EI. Anche per questo motivo la ricerca si è soffermata estensivamente sulle batteriemie transitorie, che sono un esito surrogato dell'EI.

In modelli sperimentali una batteriemia può causare EI quando associata a lesioni endocardiche, ma con entità di batteriemia molto alta (10^6 - 10^8 UFC/ml) e comunque maggiore rispetto a quelli riscontrati nell'uomo ($<10^4$ UFC/ml). In passato si sosteneva che le batteriemie da attività quotidiane erano di entità minore, rispetto a quelle associate a determinate procedure, e quindi non potevano per lo più essere responsabili di EI, ma attualmente prevale un atteggiamento più critico. L'entità della batteriemia dopo procedure odontoiatriche è relativamente bassa ($<10^4$ UFC/ml), simile a quella delle attività quotidiane, ma minore di quella indotta sperimentalmente (10^6 - 10^8 UFC/ml); quindi in base ai dati pubblicati non vi sono differenze tra frequenza, natura, grandezza e durata di batteriemie associate a procedure o spontanee quotidiane.

La relazione tra durata della batteriemia e rischio di EI è incerto, anche se intuitivamente si può assumere che quanto più dura la batteriemia, tanto maggiore è la probabilità di EI. Di conseguenza il rischio di EI dipenderebbe principalmente dalla frequenza delle batteriemie, per cui il rischio cumulativo. Ciò significa che ad esempio per le procedure odontoiatriche, in un anno l'esposizione è 5,6 milioni di volte minore rispetto a quello calcolabile per l'esposizione a batteriemie spontanee quotidiane. Non stupisce quindi che nella maggior parte dei casi d'EI non vi sia anamnesi positiva per alcuna procedura odontoiatrica precedente.

Le Linee Guida: profilassi antibiotica o no?

In virtù dei dati di incidenza e di mortalità di cui è gravata l'EI, potrebbe apparire (e in passato è apparso) logico che la profilassi antibiotica rappresenti un pilastro della prevenzione, ma così non è.

Il rationale storico su cui si è basata la profilassi è stato quello di individuare i pazienti a rischio e di proteggerli durante episodi di presunto aumento del rischio; infatti si è ritenuto che le batteriemie transitorie potessero determinare EI: dopo procedure odontoiatriche e non odontoiatriche molti pazienti con cardiopatia hanno batteriemie transitorie con microrganismi che causano frequentemente EI. Inoltre, antibiotici dati preventivamente sono risultati efficaci negli animali e si è supposto per inferenza logica che questo fosse vero anche negli uomini.

Sebbene l'efficacia della profilassi antibiotica non fosse stata mai effettivamente dimostrata nell'uomo, nel 1955 l'American Heart Association (AHA) pubblicava le prime linee guida che raccomandavano tale pratica nei soggetti con cardiopatia predisponente. Il rationale delle linee guida fu per 50 anni basato soltanto su considerazioni fisiopatologiche e sull'opinione di esperti.

Negli anni '70 si cominciarono a sollevare dubbi, ma fu negli anni '90 che si ammise esplicitamente che la pratica della profilassi antibiotica per la prevenzione dell'EI si fondava non su prove di efficacia ma quasi esclusivamente su opinioni di esperti. Da quel momento iniziava una progressiva "demolizione" delle indicazioni, che è poi giunta alle drastiche restrizioni attuali.

Nel 2007 l'AHA aggiornava le proprie LG e raccomandava la profilassi antibiotica solo nei soggetti in cui l'eventuale insorgenza di EI sarebbe associata a rischio molto alto di prognosi severa, in sostanza veniva data più importanza al rischio dovuto all'eventuale EI che non al rischio di contrarre la malattia.

Nel 2008 le LG NICE, successivamente aggiornate in pochi dettagli, raccomandavano la completa abolizione della profilassi antibiotica nei pazienti a rischio di EI che vanno incontro a procedure odontoiatriche e di altro genere, a meno che la procedura riguardi un sito già sede di sospetta



infezione. Il NICE motiva queste raccomandazioni con la non provata efficacia della profilassi antibiotica per la prevenzione dell'EI e sottolinea l'assenza di trial controllati randomizzati che dimostrino un'associazione concreta tra procedure interventistiche e sviluppo di endocardite (un trial randomizzato richiederebbe l'arruolamento di almeno 6000 pazienti ad alto rischio), e i rischi correlati ad un uso estensivo degli antibiotici, incluso quello di reazioni avverse gravi. Al proposito, uno studio di Duval e coll. dimostrò che a fronte di una riduzione complessiva del rischio di EI nei pazienti sottoposti a profilassi (1:46.000 senza profilassi vs. 1:150.000 con profilassi), il rischio di reazioni avverse gravi era dello stesso ordine di grandezza (2-4 casi/10.000 pazienti).

La scelta del Comitato interaziendale per il buon uso degli antibiotici di Reggio Emilia

Riportiamo integralmente il protocollo adottato dall'Azienda USL e dall'Azienda Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia, su proposta del Gruppo operativo per l'uso responsabile degli antibiotici, che a nostro avviso espone in modo sintetico e chiaro le raccomandazioni di letteratura.

Le indicazioni per la profilassi dell'EI sono radicalmente

cambiate negli ultimi anni. Le linee guida più recenti della *American Heart Association (AHA)* e dalla *European Society of Cardiology (ESC)* limitano sostanzialmente la profilassi ai pazienti con cardiopatie ad alto rischio che si sottopongono a procedure bucco-dentarie con manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti o con perforazione della mucosa orale (*Tabella 1*).

Le Linee Guida inglesi NICE addirittura non consigliano più la profilassi.

In assenza di solide evidenze sulla reale efficacia della profilassi antibiotica, nei pazienti a rischio la priorità è affidata all'igiene orale per prevenire le batteriemie da streptococchi orali, e in ambito chirurgico alla limitazione dell'utilizzo di cateteri vascolari a permanenza per ridurre il rischio di batteriemie da stafilococchi.

Le uniche cardiopatie a rischio in presenza delle quali alcune Linee Guida americane ed europee continuano a raccomandare la profilassi sono richiamate in *tabella 2*. Attualmente, la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva non è mai raccomandata al di fuori di queste condizioni.

I regimi di profilassi sono indicati in *tabella 3*.

Tabella 1. Procedure per le quali è indicata la profilassi*

PROCEDURE BUCCO-DENTARIE

- Estrazioni dentali o di radici
- Chirurgia orale, periodontale e dentale
- Trattamento di infezioni pulpari
- Tutte le altre procedure, compresa la detartrasi, note per causare sanguinamento delle gengive o delle mucose.

Per tutte le procedure: utilizzare un collutorio a base di Clorexidina 0,12% per un minuto prima della procedura

Tabella 2. Cardiopatie a rischio per le quali è indicata la profilassi*

- Protesi valvolari meccaniche o biologiche, presenza di materiale estraneo per chirurgia valvolare conservatrice (p. es. anello mitralico)
- Pregressa endocardite
- Cardiopatie congenite cianogene (anche dopo shunt palliativo o correzione incompleta)
- Cardiopatie congenite riparate con materiale protesico (sia esso posizionato chirurgicamente o con catetere, es. Occluder per DIA) ma solo nei 6 mesi seguenti la procedura
- Cardiopatie congenite operate con difetti residui a livello o in prossimità del patch o della protesi
- Pazienti trapiantati di cuore che abbiano sviluppato una valvulopatia

*** Le tabelle 1 e 2 devono essere lette in modo integrato: la profilassi antibiotica trova indicazione soltanto quando una delle procedure illustrate nella tabella 1 venga programmata per un paziente affetto da una delle patologie illustrate nella tabella 2.**

Tabella 3 - Regimi di profilassi della endocardite infettiva

ORALE		
	ADULTI	BAMBINI
Amoxicillina	2 g 1 ora prima	50 mg/kg 1 ora prima
Allergia alla penicillina:		
Azitromicina	500 mg 1 ora prima	15 mg/kg 1 ora prima
OPPURE		
Clindamicina	600 mg 1 ora prima	20 mg/kg 1 ora prima
PARENTERALE		
Ampicillina	2 g im o ev 30-60' prima	50 mg/kg im o ev 30-60' prima
OPPURE		
Ceftriaxone	1 g im o ev 30-60' prima	50 mg/kg im o ev 30-60' prima
Allergia alla penicillina:		
Clindamicina	600 mg ev o im 30-60' prima	20 mg/kg ev o im 30-60' prima

Bibliografia essenziale

- American Heart Association. Committee report on prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation* 1955; 11: 317-20.
- Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011; 32:2003-15.
- Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. Textbook of cardiovascular medicine. Elsevier, Milano, 2004 (edizione italiana), pp. 1795-1820.
- Cecchi E, De Rosa FG, Chirillo F et al. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 395C-400C.
- Duval X, Alla F, Hoen B et al Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis *Clin Infect Dis*. 2006;42:e102-7.
- Gruppo operativo per l'uso responsabile degli antibiotici Azienda USL e Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia (Coord. Dott. Ermanno Gabbi). Protocollo di profilassi antibiotica delle infezioni chirurgiche dell'adulto. Settembre 2016 (Documento interno non pubblicato).
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. pii: ehv319.
- La Canna G, Arendar I, Fumagalli L, Alfieri O. The prevention of infective endocarditis toward a surprising paradigm: antibiotic prophylaxis restricted to patients at risk of endocarditis with poor outcome *G Ital Cardiol* 2009; 10: 382-394.
- Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297-318.
- Moreillon P, Entenza J, Francioli P. Role of Staphylococcus Aureus coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. *Infect Immunol* 1995; 63: 4738-43.
- Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures NICE Clinical guideline Published: 17 March 2008 Update September 2015 nice.org.uk/guidance/cg64.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP et al: ACC/AHA 2008 Guidelines update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis". *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:676-685.
- Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. Prevalence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1230-9.
- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2013;8: e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665.
- Richey R et al " Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance" . *BMJ* 2008;336: 770-71
- Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69-75.
- The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): " Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) . *European Heart Journal* 2009;30:2369-2413.
- Vance G. Fowler, Jr., W. Michael Scheld, and Arnold S. Bayer. Endocarditis and Intravascular Infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, Eighth Edition, 2015.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.



La partecipazione dei cittadini alla produzione di conoscenza

GIAMPAOLO COLLECCHIA
MMG, CSeRMEG, Massa (MS)

La sezione della MG cambia, questa volta, non solo l'autore, ma un poco anche l'approccio. Dall'analisi di una tematica centrale nel dibattito attuale sul "vecchio" tema della partecipazione, si formula uno scenario operativo sul quale riuscire a produrre esperienze concrete che possano verificare la possibile-difficile continuità tra dichiarazioni e realizzazioni concrete.

1- Quadro di riferimento

La partecipazione dei cittadini in ambito sanitario dovrebbe essere una pratica di democrazia, l'affermazione di un diritto, un'occasione per promuovere una effettiva cultura di cittadinanza. La salute è (dovrebbe essere) infatti normale luogo e tempo di partecipazione-condivisione. In realtà, anche se la tendenza a coinvolgere il cittadino, o sue associazioni, in questioni sanitarie è sempre più diffusa, tale principio, accettato sul piano teorico, è spesso usato nella pratica quotidiana per condividere scelte predefinite o confinato nello spazio ridotto dei reclami di clienti-consumatori, anziché fungere da collegamento tra il linguaggio della salute-sanità e quello del diritto. Nello scenario di verifica attuale, i diritti alla salute del cittadino sono infatti subordinati a quelli economici e si evidenzia una tendenza nell'ambito della sanità volta principalmente a ridurre il progetto salute ad opzione, quadro di riferimento da enunciare, senza impegni da mantenere. Il cittadino è considerato in pratica un "portatore" di diritti senza esserne fruitore. La Società/Sanità appare "caleidoscopica", frammentata, senza un senso complessivo. Assistiamo ad un riduzionismo perverso: il medico è sostituito dal "procedimento"; il cittadino dai "dati" sui benefici e costi. I pazienti diventano sovente entità classificate secondo codici diagnostici più o meno rimborsabili, titolari di interventi più o meno *evidence-based*, ma non di reale presa in carico della disabilità fisica, mentale, comportamentale o dell'equità e della solidarietà.

In pratica si possono descrivere due principali orientamenti, peraltro non coincidenti negli obiettivi e nei contenuti e sicuramente non esaustivi della complessità del problema. Il primo è un auspicato riconoscimento del diritto alla partecipazione/condivisione delle scelte e delle decisioni per un cittadino non più oggetto passivo dell'atto medico ma soggetto attivo in una equa redistribuzione delle responsabilità. Il secondo, molto più realistico, considera

la partecipazione una moda, un adeguamento ad una concezione sempre più di "mercato" di tutta l'area dei servizi, per ottenere una valutazione del grado di accettazione dei beni di mercato da parte dei clienti-compratori, la cosiddetta "*customer satisfaction*", determinando una sorta di "*lifting qualitativo*", forse per rendere tollerabile (= legittimata) la mancanza di una reale progettualità politica¹.

Eccezioni sono rappresentate da modelli di democrazia deliberativa come le giurie dei cittadini, caratterizzate da piccoli gruppi di persone cui vengono fornite informazioni ritenute chiare, oneste ed esaurienti su un determinato argomento, in modo che le stesse possano deliberare efficacemente e il più possibile in modo unanime, in considerazione dell'interesse collettivo e non di interessi particolari².

2- Scenari di domande aperte

2.1- Dal quotidiano

La digitalizzazione del quotidiano, sempre più pervasiva, (da cui la nascita del cittadino digitale: "*the netizen*") ha portato allo sviluppo di realtà conoscitive quali la cosiddetta *Citizen science*, ritenuta ambito sperimentale in grado di adottare modelli alternativi di democrazia e produzione di conoscenza. In essa i cittadini dovrebbero creare conoscenza e la conoscenza creare i cittadini, realizzando comunità, condivisione di valori, sensibilizzazione alla ricerca: una vera e propria cittadinanza scientifica (da *science for people* a *science by people*). In ambito medico, i risultati più eclatanti sono la partecipazione ad iniziative come lo *Human Food Project*, nel quale le persone pagano per ottenere informazioni sulla composizione del microbiota intestinale e confrontarle con altri partecipanti, senz'altro un'iniziativa interessante ma riduttiva rispetto alle reali possibilità di conoscenza basata sulla partecipazione dei diretti interessati. La partecipazione alla conoscenza relativa alla cittadinanza digitale potrebbe infatti consentire risposte

ad alcune importanti domande, soprattutto informative e metodologiche:

La *tabella 1* propone una lista di domande esemplari ricorrenti nella ormai vasta letteratura a disposizione. Non è difficile rilevare un mix di problemi estremamente eterogenei, che rimandano tuttavia ad un universo di “utilizzatori”, che assomiglia molto alla “popolazione di consumatori”, molto più che a quella dei “portatori di bisogni complessi” e/o di incertezze sulle possibilità di cura. La realtà (non solo anagrafica) dei pazienti con più bisogni è caratterizzata da situazioni inevitabili di non-autonomia culturale, di giudizio

Tabella 1 – Domande:

- Quali servizi digitali si aspettano i cittadini?
- Quali informazioni sono rilevanti per i cittadini?
- Quale coinvolgimento nei confronti dei siti delle practice?
- Quale canale di comunicazione è preferito dai pz?
- Utilità di community online su problemi specifici e generali: farmacovigilanza ma anche condivisione, aiuto, sostegno reciproco (quale ruolo dell'industria farmaceutica?)
- Quali strategie digitali sono in grado di determinare migliori outcome di salute/assistenza, es. eventi avversi?
- Quali metodologie possono maggiormente influenzare l'educazione sanitaria dei cittadini (health literacy) oppure la loro autocura?
- Quali metodologie online possono migliorare la shared decision making?
- Quali metodologie possono migliorare l'aderenza del paziente?
- Quali metodologie possono migliorare l'accesso ai servizi?

e di decisioni, soprattutto quando le domande riguardano situazioni critiche di vita.

2.2- Alla ricerca

Un approccio più significativo alla conoscenza “*citizen-based*” è la *ricerca partecipata*, oggetto negli ultimi anni di una letteratura sempre più numerosa, anche all'interno della comunità scientifica. Sono sempre più frequenti, infatti, gli articoli indicizzati con la parola-chiave *consumer participation*, termine che nella *National Library of Medicine* indica l'inclusione di cittadini/pazienti nelle sue diverse forme³. Un editoriale del *BMJ* richiama peraltro che, nonostante qualche segnale positivo, nella pratica la vera partecipazione dei cittadini/pazienti non è realizzata e che su oltre 3 milioni di pazienti coinvolti nella ricerca negli ultimi 5 anni nel Regno Unito, nessuno ha partecipato al progetto nella scelta delle domande, nella valutazione degli esiti e nemmeno nella diffusione dei risultati⁴. Una vera partecipazione alla ricerca dovrebbe infatti essere intesa come coinvolgimento attivo del cittadino/paziente in tutto il processo: identificazione delle priorità, generazione di domande di ricerca e interpretazione dei dati, ma soprattutto partecipazione ad un processo di condivisione, tra persone

che cercano e creano insieme condizioni migliori per fruire insieme del diritto ad una vita degna di essere vissuta. E' per questo fondamentale un diverso approccio culturale, che si potrebbe definire “vettoriale”, anziché puntuale come spesso accade: un cambiamento di attenzione, di prospettive, di obiettivi di salute e di variabili di riferimento: diseguaglianze, bisogni, presa in carico, accessibilità a informazione e cure/servizi, progettualità di salute. Complessivamente, una ridefinizione delle priorità di ricerca e di valutazione della appropriatezza, qualità ed equità delle cure, un dare spazio alle voci di cittadinanza per fornire risposte basate su di un approccio globale, incentrato sulla identificazione e condivisione di valori, senso, interessi, obiettivi.

2.3- Il problema non è solo dei pazienti-cittadini

In uno studio su *Lancet*⁵, Jain Chalmers ha evidenziato che, nell'ambito dell'evitabilità dello spreco nella ricerca, un aspetto fondamentale è la scelta dei temi su cui indirizzare gli studi, in particolare per ridurre lo scollamento esistente tra le priorità dei *trial* e quelle dei pazienti, che non desiderano l'enfasi sui farmaci, ma l'attenzione su temi trasversali, quali aspetti educativi, organizzativi e psicologici, oltre che sui consigli relativi allo stile di vita e all'utilizzo di trattamenti non prescritti dal medico⁶. È quanto ha dimostrato anche il lavoro della *James Lind Alliance*, con la costruzione di un database delle incertezze circa gli effetti dei trattamenti, per individuare quali fossero i dubbi più importanti di pazienti e medici ed indirizzare la ricerca in quella direzione⁷.

Il tema delle priorità condivise ha riscosso grande interesse anche nell'ambito della *Cochrane Collaboration*, tanto che da alcuni anni è nato un gruppo dedicato a questa area di ricerca: *the Cochrane Agenda and Priority Setting Methods Group*. In particolare i pazienti sono stati coinvolti su temi quali asma, schizofrenia, vitiligine, diabete, disturbi dell'equilibrio. Sono state evidenziate priorità quali effetti a lungo termine, sicurezza, utilizzo di trattamenti non prescritti dal medico, problemi dell'autocura⁸.

Un aspetto fondamentale della partecipazione dei cittadini nella ricerca potrebbe riguardare la loro prospettiva nella identificazione e valutazione degli eventi, che in Medicina generale hanno qualità di esiti, in quanto ognuno di essi contribuisce alla costruzione di senso e alla storia del paziente. I diretti interessati possono fornire indicazioni certe per verificare l'accettabilità/fattibilità delle cure per le



quali sono stati dimostrati determinati *outcome*. Possono indicare la distanza tra il previsto e l'effettivamente ottenuto, tra il programmato e il realizzato, tra i bisogni e le offerte, tra il *disease* e il *goal oriented* ("posso fare quello che vorrei?").

La *tabella 2* riassume gli "auspici" formalmente condivisi su ciò che si "potrebbe fare". La partecipazione dei cittadini/pazienti può consentire una corretta valutazione/rendicontazione in ambiti nei quali la sanità, nella attuale società altamente medicalizzata, fornisce risposte di tipo sanitario a bisogni non (solamente) sanitari, ad esempio la prescrizione di antidepressivi nell'anziano, paradigma di risposta ambigua, spesso non pertinente, al disagio di vivere. Il coinvolgimento diretto dei pazienti può inoltre consentire una analisi più corretta dell'epidemiologia degli eventi avversi "reali", in termini di frequenza e rilevanza.

Tabella 2 – Ambiti di possibile miglioramento della qualità della ricerca per effetto della partecipazione diretta dei cittadini⁹:

Rilevanza di domande e temi: significativi/prioritari per la comunità di cittadini/pazienti (aree grigie) con maggiore partecipazione/coinvolverimento e implementazione/condivisione di risultati.

Disegno dello studio: identificazione di temi per questionari e interviste, formulazione dei relativi item (lessico, argomenti, semplicità), distribuzione degli stessi, tempistica; modalità di reclutamento, riduzione "carico" dei partecipanti.

Raccolta dati: miglioramento indiretto (disegno dello studio) o diretto (es. coinvolgimento come intervistatori); qualità del consenso e regole di privacy (revisio-ne/scrittura dei moduli).

Analisi e interpretazione dei risultati: reiterazione, cambio del punto di vista.

Implementazione: diversi canali, es. social media, presentazione a convegni, resoconti/sommari.

3- Produrre conoscenza: dai "mantra" al "qui ed ora".

E' noto che i "mantra" che pre-annunciano, o pretendono di indicare, che ciò che appartiene alla necessità, inevitabilmente retorica, di immaginare che la realtà coincide con i desideri, sono molto attraenti. E' altrettanto chiaro che la metodologia con cui affrontare il mantra della partecipazione è il disincanto che permette di mantenere tutte le ricchezze delle ipotesi (e dei cammini già esplorati e disponibili), e di verificarle con approcci di ricerca praticabile (e necessaria) nell' "intervallo" tra ciò che sarebbe bello e ciò che si può realizzare.

La *tabella 3*, nelle sue due componenti, che esplicitano da una parte le barriere reali che si incontrano nella pratica medica, e propone un mini-elenco di scenari critici concreti con cui ci si deve confrontare, può essere un promemoria utile, e sobrio, per un programma (non di breve periodo, fatto di tanti tasselli differenziati, e che devono essere pensati-programmati come complementari) che permetta al "mantra" della partecipazione di trasformarsi in attività che, sostanzialmente, coincidono con buone, civili, praticabili e praticate, umane e professionali, strategie di riconoscimento-accompagnamento delle persone.

Tabella 3 – La ([im]possibile) sfida della partecipazione nella "ricerca di conoscenza".

A – Pro-memoria contestuale delle barriere

- 1- Una cultura-socialità complessiva ambivalente-fuorviante tra formalità e sostanza di informazione-partecipazione.
- 2- Processi decisionali e linee-guida che, nella società prima ancora che nella medicina, abituan-obbligano alla obbedienza-compliance a ciò che è noto, e dis-abitua al non-noto su cui porre domande.
- 3- La complessità -clinico-emotiva- come caratteristica delle situazioni dove si sommano gravità del problema ed incertezza delle soluzioni e degli esiti.
- 4- Il "tempo" (disponibile?/necessario?/sostenibile?/ noto?/ignoto?) della partecipazione di persone, e non di "consumatori di risposte".
- 5- La condivisione decisionale come orizzonte-end-point irrinunciabile di una medicina alla ricerca della rispettabilità-dignità del proprio ruolo.

B – Scenari di produzione di conoscenze

- 1- Le situazioni cliniche-esistenziali che non hanno risposte:
 - quelle banali, quotidiane,
 - quelle gravi,
 - quelle rare,diverse se oncologiche, neurologiche, psichiatriche, reali o puramente percepite.
- 2- La difficile necessità di auto-cronache multicentriche che raccontano le im-possibili condivisioni di incertezza-impotenza, per creare una epidemiologia culturale dei temi sui quali "sarebbe bello" produrre conoscenze.
- 3- Determinanti socioeconomici e culturali di im-possibile produzione partecipata di conoscenze.
- 4- Monitoraggio prospettico degli outcome negativi prodotti dalla non-partecipazione attribuibile:
 - agli attori "medici",
 - ai pazienti-cittadini.

Bibliografia

1. Tognoni G. Partecipare, condividere, comunicare. *Assistenza infermieristica e Ricerca* 2005; 24: 158-161
2. Mosconi P, Satolli R, Roberto A et al. Giurie dei cittadini: coinvolgere e deliberare nell'interesse pubblico. *Ricerca e pratica* 2015; 31: 149-158
3. *Not Ist Super Sanità* 2008; 21 (6 Suppl 2): 5-8
4. Godlee F. Research is the future: get involved. *BMJ* 2015; 351: h6525. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h6525>
5. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable was te in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: 86-9
6. Tallon D et al. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000; 355: 2037-2040
7. <https://www.hearinglink.org/get-involved/james-lind-alliance-priority-setting-partnership/>
8. <http://methods.cochrane.org/prioritysetting/>
9. INVOLVE (2013) Exploring the impact of public involvement on the quality of research: examples, Eastleigh: INVOLVE www.invo.org.uk

Studio pilota per un'epidemiologia infermieristica in ambito oncologico

MARCO BONAUDO
Infermiere, Torino

PAOLA DI GIULIO
IRCSS Istuto Mario Negri e Università di Torino

Il quadro conoscitivo

La gestione dei trattamenti oncologici non è sempre semplice per le modalità di somministrazione, le dosi, gli effetti collaterali. Dato che il trattamento dei pazienti oncologici si basa prevalentemente sui farmaci, la terapia farmacologica può essere un punto di partenza per individuare ed esplorare i problemi nella gestione dei trattamenti dei pazienti. Si tratta di una potenziale area di ricerca, prioritaria dal punto di vista epidemiologico, di sanità pubblica e del ruolo degli infermieri nella presa in carico assistenziale¹, ma attualmente poco sviluppata.

Un "problema di terapia" può comprendere tutte le situazioni che generano dubbi, perplessità e incertezze nell'infermiere e la sua percezione dipende dall'esperienza e dalle conoscenze personali², ma anche dal contesto^{3,4}, compresa l'organizzazione^{1,5}.

La gestione della terapia può generare domande di natura tecnica (le modalità di somministrazione del farmaco), relazionale (comunicare informazioni al paziente o al *caregiver*, gestire la comunicazione con altro personale sanitario, medico), organizzativa (dall'approvvigionamento dei farmaci, sinergia tra unità operative, meccanismi operativi delle strutture sino alla

modulistica utilizzata) ed etica (approccio al fine vita, il senso della somministrazione di alcuni trattamenti in persone con prognosi infausta)⁶.

Sono state valutate le conoscenze sulle terapie e le modalità di somministrazione⁸ e sui percorsi di cura nelle persone in fase di remissione⁹. Vari studi hanno analizzato i problemi legati alle terapie in ambito oncologico, sotto diverse prospettive: dai problemi di somministrazione e gestione delle terapie^{7,8} al monitoraggio post-somministrazione¹⁰; ai problemi organizzativi quali la gestione della modulistica e la collaborazione tra infermieri e farmacisti per ridurre gli errori¹¹. Molti più studi si sono concentrati sulla gestione farmacologica dei sintomi^{12,13}: dal controllo del dolore oncologico¹⁴ alla gestione di nausea e vomito da chemioterapia¹⁵. La maggioranza degli studi si è occupata dei problemi etici: ad esempio dubbi e perplessità sull'utilità della terapia¹⁶ o il sottoutilizzo dei farmaci nel controllo del dolore oncologico^{4,17} o il continuo contrastare la morte senza preoccuparsi della qualità della vita,¹⁸⁻²⁰ la gestione di un rifiuto del trattamento¹⁷.

Ci si è chiesti quale potesse essere il metodo migliore per produrre dati informativi e utilizzabili per capire i problemi e le difficoltà che gli infermieri affrontano nel quotidiano, e per favorire un maggiore contatto da una parte con la gestione più strettamente medica dei percorsi e dall'altra con le/i pazienti stessi.

Ipotesi di lavoro e metodologia

Avendo come obiettivo quello di sviluppare un modello di sorveglianza-valutazione epidemiologico-assistenziale che non riproducesse l'approccio prevalentemente descrittivo degli studi ad hoc sopra citati, ma fosse adottabile come componente qualitativa della pratica corrente, è stato fatto un progetto pilota coinvolgendo gli infermieri di 5 unità operative di area oncologica, di 4 aziende ospedaliere dell'area torinese, che potessero rappresentare un territorio ben definito.

Si voleva verificare la praticabilità e la resa informativa di una sorveglianza di casi-problemi emergenti nella routine assistenziale (escludendo quindi pazienti e infermieri coinvolti in progetti di ricerca) da identificare e documentare con uno strumento semplice, formulato come un breve questionario. Si è chiesto ai partecipanti di riportare due casi verificatisi negli ultimi 6 mesi. I questionari sono



stati compilati tra marzo e giugno 2016.

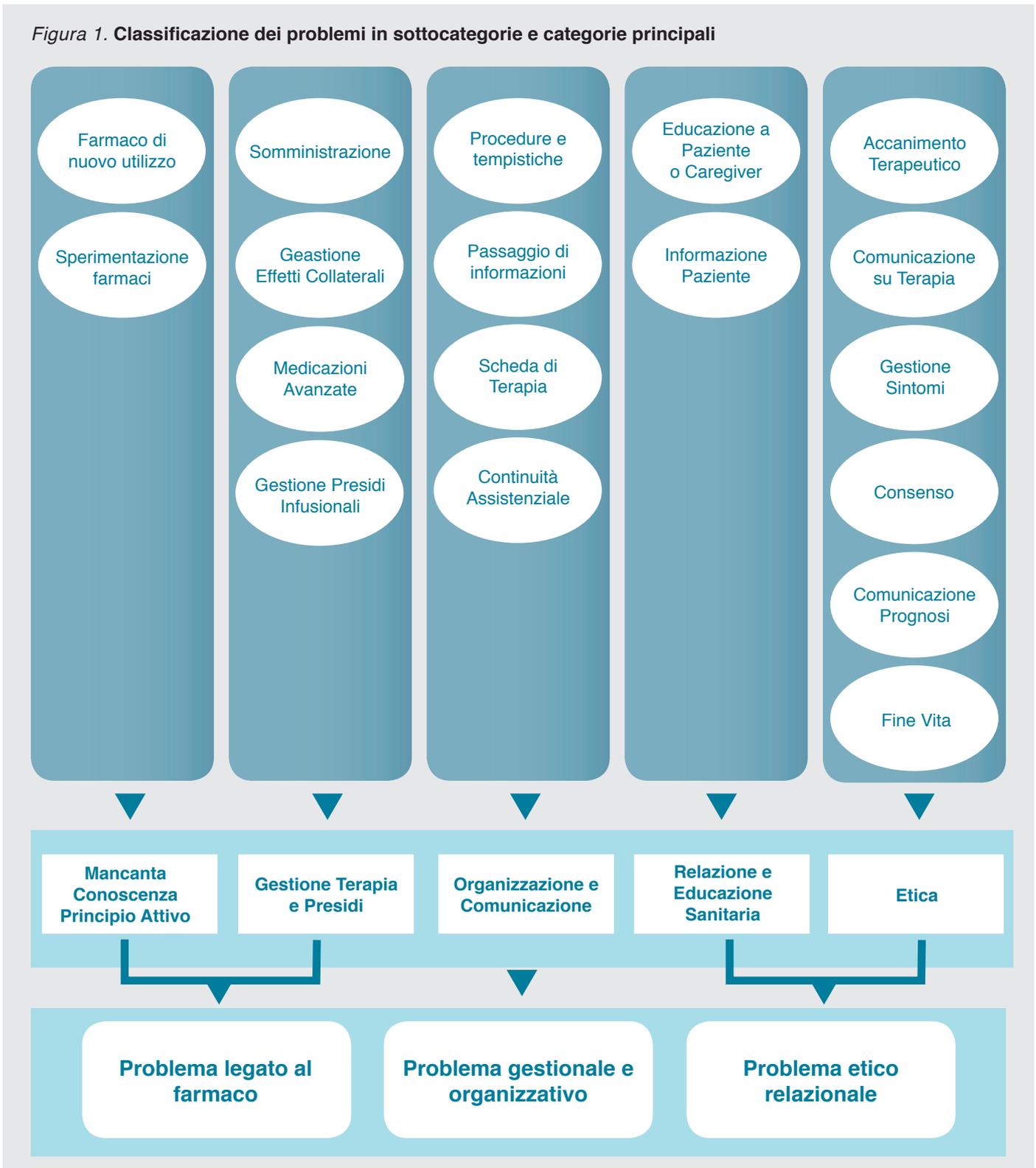
I casi sono stati letti e trascritti, individuando le parole-chiave e il tema prevalente che ha provocato il dubbio/perplexità²¹: “Mancata Conoscenza del Principio Attivo”, “Gestione della Terapia e Presidi”, “Organizzazione e Comunicazione”, “Problemi di Ordine Etico/Relazionale”, “Relazione & Educazione Sanitaria”, “Etico”. Sono state quindi raccolte le sottocategorie per aree affini, generando 3 categorie: Problemi Relativi al Farmaco”, “Pro-

blemi di Ordine Gestionale e Organizzativo” e “Problemi di Ordine Etico/Relazionale” (Figura 1).

L’attribuzione alle categorie è avvenuta in cieco rispetto alla assegnazione effettuata dall’infermiere. I casi in cui non venivano riportati problemi legati alla terapia (es. gestione dei parenti negli orari di visita) sono stati esclusi.

Dato che gli infermieri potevano classificare lo stesso caso in più categorie, la classificazione assegnata è stata considerata concordante con quella attribuita dall’infermiere se c’era la concordanza in almeno una categoria.

Figura 1. Classificazione dei problemi in sottocategorie e categorie principali



Risultati

Dei 57 infermieri contattati, 29 hanno compilato i questionari, riportando 54 casi che, distribuiti nelle categorie sopra indicate, forniscono un primo profilo dei problemi rilevati. Quelli di ordine etico-relazionale sono prevalenti (21 - 41,2%) seguiti da quelli che rimandano a situazioni gestionali organizzative (17 - 33,3%), e da quelli relativi ai farmaci (13 - 25,5%). Dato che si tratta di uno studio pilota, la distribuzione percentuale ha un valore puramente indicativo. Si è ritenuto più interessante selezionare, riportando alcuni racconti, quali sono le percezioni ed i linguaggi documentabili in una strategia quali-quantitativa.

I problemi etico/relazionali

Caso 5. Accanimento Terapeutico con trattamenti attivi fino al decesso. *“Paziente di 73 anni, giunta presso il D.H. Oncologico dopo essere stata dimessa da un'altra struttura (...) inizia ciclo di chemioterapia composto da Taxolo (in programma ne ha quattro e poi la rivalutazione). Dopo la prima somministrazione la paziente si sente male e torna presso la nostra struttura ogni giorno per una settimana finché non decede dopo una decina di giorni in pronto soccorso. (...) Avrebbe dovuto usufruire delle cure palliative e essere accompagnata verso gli ultimi mesi di terapia nel migliore dei modi. Quando è giusto fermarsi? Chi si cura, il paziente o la famiglia?”*

Caso 32. Etico/Comunicazione della prognosi. *“Il paziente, affetto da K pancreas è ricoverato da circa due settimane per un'ostruzione delle vie biliari. Avviene un tentativo di disostruzione tramite uno stent biliare esterno. Nonostante la procedura, le condizioni generali non migliorano, i parenti se ne rendono conto e chiedono molte volte spiegazioni sul motivo di tale decadimento ma le informazioni sono sempre vaghe fino a quando viene proposto loro un trattamento chemioterapico per una recente massa epatica e il proseguimento delle cure in Hospice. I parenti accettano la chemioterapia e rifiutano l'Hospice in quanto ritengono che non sia ancora il momento di accedere ad un posto considerato per i malati terminali. (...) Il paziente è stato infine inviato in un ospedale minore di continuità delle cure.”*

Caso 31. Relazione ed Educazione Sanitaria/Informazione del paziente. *“La paziente è giovane, affetta da K ovarico di recente diagnosi. È stata ricoverata per dolore non controllato, nausea e vomito. L'Equipe medica, nelle consuete riunioni collegiali nelle quali si discutono i vari casi clinici, opta per iniziare un trattamento chemioterapico. La paziente viene informata il giorno stesso in merito agli effetti collaterali, all'utilità e ai tempi. Il giorno seguente la paziente viene ricoverata in medicina d'urgenza per emorragia interna e la paziente e i famigliari indicano come causa scatenante la chemioterapia del giorno precedente. Alla paziente e ai famigliari è stata spiegata la reale motivazione del sanguinamento interno ma l'evento ha creato una perdita di fiducia che nel corso del ricovero e nei successivi ricoveri non è più stata recuperata. Non*



è avvenuta una corretta informazione: non aver lasciato il tempo necessario per prendere decisioni ha creato un clima di tensione che non ha certamente favorito la cura, l'assistenza e la qualità di vita della persona assistita nel ricovero.”

Caso 13. Relazione ed Educazione Sanitaria/Educazione a Paziente e/o Caregiver. *“In reparto capita spesso di dover spiegare più volte a paziente e famigliari come gestire la fase di aplasia, dopo il ciclo di chemioterapia ad alte dosi. (informazioni pratiche su come lavare gli indumenti, cosa mangiare, igiene personale)”*

Problemi di ordine gestionale/organizzativo

Cinque casi della categoria Etico/Relazionale riportano problemi con i caregiver.

Caso 9. Organizzazione e Comunicazione/Passaggio di Informazioni. *“Il paziente è un uomo di 41 anni con un carcinoma gastrico e metastasi peritoneali. Il trattamento prevede la somministrazione di un ciclo "FOLFIRI" a dosi ridotte per scarsa tolleranza. Il soggetto è seguito da un medico di corsia il quale delega al medico del DH Oncologico le scelte terapeutiche. Il medico di reparto non ha informato quello del DH di un cambio di dosaggi (...). L'infermiera accorgendosi dell'incongruenza tra i dosaggi, ha immediatamente segnalato il problema al medico del DH il quale, contattando il medico di corsia, ha reso nota la situazione richiedendone spiegazioni e creando disagio al paziente stesso.”*

Caso 1. Gestione della Terapia e Presidi/Gestione Presidi Infusionali. *“Terapia chemioterapica ad alte dosi che potrebbe determinare reazioni allergiche importanti, la cui manifestazione, se presente, verrebbe minimizzata dalla ridotta velocità di infusione del farmaco stesso. Il farmaco era stato avviato velocemente regolando il flusso con il morsetto del deflussore. Quindi il paziente ha presentato reazione simil orticarioide. Sarebbe stato sufficiente utilizzare pompe infusionali che consentono di impostare agevolmente la velocità desiderata.”*



Caso 20. Gestione della Terapia e Presidi/Somministrazione. *“Spesso i preparati vengono forniti a temperature particolarmente fredde (già in ritardo rispetto l'orario infrasettimanale di somministrazione). Questo porta a serie ripercussioni sulla gestione delle terapie, in particolare per quei farmaci che vanno ripetuti ad orari determinati. Ad ora non si è ancora avviato a tale problematica, nonostante ripetute segnalazioni e compilazione di schede per non conformità rivolte al servizio UFA.”*

I problemi legati ai farmaci

In tre soli casi il problema era di mancata conoscenza del farmaco. In tutti e tre i casi gli infermieri erano esperti (più di 5 anni di esperienza):

Caso 2. Mancata Conoscenza del Principio Attivo/Farmaco di Nuovo Utilizzo. *“Utilizzo dei farmaci nuovi (per esempio quelli immuno-oncologici) di cui non si conoscono né effetti collaterali tardivi per il paziente, né effetti sull'immediato per la gestione corretta dell'infusione del farmaco. Al momento non si è trovata una soluzione. Sta alla buona volontà dell'infermiere informarsi o presso un medico o su internet.”*

Caso 2. Mancata Conoscenza del Principio Attivo/Farmaco di Nuovo Utilizzo. *“Il farmaco è stato illustrato ad un CPSI che poi ha passato voce ai colleghi. Sappiamo che non deve essere somministrato insieme all'Aloxi. (...) Non sappiamo l'ordine di somministrazione e le problematiche in caso di infusione per CVP o CVC. Forse l'informatore medico scientifico avrebbe dovuto illustrare alla coordinatrice e a tutto il personale il farmaco e fare una riunione per verificare le problematiche.”*

Caso 42. Mancata Conoscenza del Principio Attivo/Sperimentazione farmaco. *“Paziente con Leucemia Acuta Linfoide arruolato in protocollo sperimentale poiché attualmente non arruolabile al trapianto. Protocollo non inserito nei precedenti schemi di chemioterapia classici e quindi il personale risulta “spiazzato” nel visualizzare e quindi infondere la terapia poiché farmaci nuovi, non usuali (ed alcuni mai infusi o somministrati) con dosaggi particolari.”*

Da sottolineare l'attesa (e frequente, 60%) necessità di assegnare il caso a due o anche tre delle tipologie sopra indicate, e alla molto alta coincidenza tra le classificazioni fatte dagli infermieri e quella della valutazione in cieco.

Discussione

I dati di partecipazione sia in termini di adesione ad una proposta fatta in modo informale, che di affidabilità dell'uso dello strumento qualitativo, suggeriscono ragionevolmente che un monitoraggio su base infermieristica delle situazioni che si configurano come problematiche nei percorsi terapeutici oncologici è un'ipotesi percorribile.

Da rilevare anzitutto la necessità di descrivere con un linguaggio preciso e sintetico situazioni che facilmente sarebbero trascurate, ma soprattutto finirebbero, per infermieri e pazienti, per accumularsi nel *non-detto*.

La bassa frequenza del farmaco come problema specifico è un dato atteso, ma importante. La regolamentazione, (sia medica che infermieristica) di questo settore ne fa un'area fortemente dipendente da linee guida e disposizioni, rispetto alle quali l'appropriatezza e la qualità devono/possono essere quantificate secondo la logica degli studi sopra citati, che hanno altri obiettivi.

L'aspetto forse più rilevante di questo esercizio è quello di mettere in evidenza situazioni per le quali non sono facili (né ipotizzabili?) soluzioni soddisfacenti. Richiedono infatti (anche questo è atteso, ma qui è stato esplicitato), una disponibilità di tempi e di atteggiamenti culturali che sono spesso citati come necessari ma che, molto più raramente, possono essere presi in considerazione nei contesti assistenziali molto affollati e con permanente carenza di personale.

E' compito di uno studio pilota indicare aree ed opportunità. I risultati e le possibili implicazioni potrebbero passare per due tappe strettamente collegate:

a. una presentazione a seminari, attivati in realtà fortemente differenziate, per costituire tanti moduli di una rete multicentrica come risorsa sensibilizzata e potenzialmente includibile in una sorveglianza dove il concetto di qualità diventa più articolato e flessibile, e non intrappolato in punteggi e scale di valutazione;

b. un confronto con i responsabili principali dei percorsi assistenziali e terapeutici, per verificare quali sono le esigenze prioritarie e veramente critiche dell'assistenza legata alla gestione, in senso lato, delle terapie.

Notizie amministrative

ABBONAMENTO ANNO 2017 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

• Individuale cartaceo (4 numeri) + online	€ 65,00
• Individuale solo online	€ 55,00
• Copia singola e/o arretrata individuale	€ 18,00
• Istituzionale cartaceo (4 numeri) + online (Aziende, Farmacie, ecc.)	€ 90,00
• Istituzionale solo online	€ 80,00
• Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 25,00
• Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2017

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con bonifico bancario
o con invio di assegno bancario a:

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica - Farmacie Comunali Riunite

via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia

o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo

www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi
dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente;
oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati,
pubblicati su *Informazioni sui Farmaci*
deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta
od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



INFORMAZIONI sui FARMACI

www.rivista.informazionisulfarmaci.it

**Servizio di Informazione e
Documentazione Scientifica
Reggio Emilia**



**FARMACIE
COMUNALI
RIUNITE**



Euro 18,00