



NPT

NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Pulignano G, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità semestrale · ©2017 Mediprint S.r.l. a socio unico

In questo numero

NPT IN CARDIOLOGIA

Antilip® Advance: un nuovo integratore alimentare per il controllo del metabolismo glucidico e lipidico

Risultati di efficacia e tollerabilità di uno studio clinico multicentrico su territorio nazionale

NPT IN DERMATOLOGIA

Valutazione comparativa dell'efficacia lenitiva di prodotti cosmetici mediante test clinico

Osmin Spray vs pasta all'ossido di zinco al 10%

Angelinetta C, Bianchi FM, Cantù AM, De Vido M, Parmeggiani K, Praticò A, Pianca U, Richelmi P, Villa R

NPT IN NEUROLOGIA

Il dolore nelle malattie neurodegenerative: un sintomo spesso misconosciuto

Belcastro V

NPT IN ONCOLOGIA

Controllo prolungato di malattia in corso di terapia con Vinflunina in paziente con carcinoma uroteliale metastatico

Spallanzani A, Napolitano M

NPT IN ORTOPEDIA

Studio clinico circa l'impiego di: disodio clodronato (200 mg fl i.m.), glucosamina solfato (400 mg fl i.m.), colecalciferolo (25.000 U.I. flaconcini orali), condroitinsolfato sodico (800 mg bustine) e calcio carbonato (1 g cpr) secondo un protocollo terapeutico avanzato su 1.000 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche, algodistrofiche e traumatiche osteo-articolari

Millo M

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXVII - n. 1/2017 - gennaio-giugno
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Pubblicazione semestrale

©2017 **MEDI**PRINT S.r.l. a socio unico
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento anno 2017: € 22,00

Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente
rinnovati per l'anno successivo.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di giugno 2017



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

In questo numero

NPT IN CARDIOLOGIA

Antilip® Advance: un nuovo integratore alimentare per il controllo del metabolismo glucidico e lipidico
Risultati di efficacia e tollerabilità di uno studio clinico multicentrico su territorio nazionale **3**

NPT IN DERMATOLOGIA

Valutazione comparativa dell'efficacia lenitiva di prodotti cosmetici mediante test clinico
Osmin Spray vs pasta all'ossido di zinco al 10% **10**
Angelinetta C, Bianchi FM, Cantù AM, De Vido M, Parmeggiani K, Praticò A, Pianca U, Richelmi P, Villa R

NPT IN NEUROLOGIA

Il dolore nelle malattie neurodegenerative: un sintomo spesso misconosciuto **16**
Belcastro V

NPT IN ONCOLOGIA

Controllo prolungato di malattia in corso di terapia con Vinflunina in paziente con carcinoma uroteliale metastatico **24**
Spallanzani A, Napolitano M

NPT IN ORTOPEDIA

Studio clinico circa l'impiego di: disodio clodronato (200 mg fl i.m.), glucosamina solfato (400 mg fl i.m.), colecalciferolo (25.000 U.I. flaconcini orali), condroitinsolfato sodico (800 mg bustine) e calcio carbonato (1 g cpr) secondo un protocollo terapeutico avanzato su 1.000 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche, algodistrofiche e traumatiche osteo-articolari **30**
Millo M

Antilip® Advance: un nuovo integratore alimentare per il controllo del metabolismo glucidico e lipidico

Risultati di efficacia e tollerabilità di uno studio clinico multicentrico su territorio nazionale

INTRODUZIONE

Ipercolesterolemia

Nel contesto dei fattori di rischio che intervengono nell'eziopatogenesi delle patologie cardiovascolari, sicuramente un ruolo fondamentale è rivestito dalle dislipidemie. Si parla di ipercolesterolemia quando il colesterolo totale (LDL più HDL) è troppo alto. Valori desiderabili sono i seguenti:

- colesterolo totale: fino a 200 mg/dl;
- colesterolo LDL: fino a 100 mg/dl;
- colesterolo HDL: non inferiore a 50 mg/dl.

L'ipercolesterolemia, in riferimento soprattutto all'aumento della colesterolemia LDL, rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di una patologia coronarica. Inoltre, anche elevati livelli di trigliceridi (>150 mg/dl) possono rappresentare un fattore di rischio coronarico indipendente, soprattutto in situazioni di ridotta colesterolemia HDL (<40 mg/dl) o nell'ambito di una sindrome metabolica. Il controllo e la gestione dei livelli lipidemici, in funzione del rischio cardiovascolare, può avvenire per mezzo di differenti tipi di interventi, farmacologici e non, per poter agire sia preventivamente che come trattamento attivo. Il trattamento farmacologico con statine rappresenta troppo spesso una scelta unidirezionale, pur presentando delle note importanti limitazioni. Fino al 50% dei pazienti non raggiunge o non mantiene il target di LDL, sia in prevenzione primaria che secondaria, nella maggior parte dei casi a causa dell'elevata incidenza di effetti collaterali (di tipo muscolare tra il 7 e il 29%, con sintomatologia di entità variabile). Parallelamente al trattamento farmacologico tradizionale, sono a disposizione i prodotti nutraceutici, alimenti o parti di essi con effetti positivi per il benessere e la salute, inclusi la prevenzione e il trattamento delle malattie. Nell'ambito della dislipidemia consideriamo nutraceutici quei prodotti che hanno alte concentrazioni di principi attivi derivanti da alimenti funzionali che forniscono benefici in senso preventivo e terapeutico dell'ipercolesterolemia e che possono essere somministrati in alternativa o in associazione ai farmaci.

Antilip® Advance

Antilip® Advance è un integratore alimentare costituito da monacolina K, poliglucosamina, fitosteroli, cromo picolina-

to, Vitamina C e Vitamina B6 che agiscono in maniera sinergica sul metabolismo lipidico e glucidico.

La monacolina K è una molecola derivata dalla fermentazione del comune riso da parte del fungo *Monascus purpureus*, ha una struttura analoga alla lovastatina ed è in grado, proprio come le statine, di inibire la HMG-CoA reduttasi, enzima chiave nella biosintesi del colesterolo (1). Pertanto la monacolina K ha un'azione diretta ipolipemizzante, contribuendo a mantenere livelli normali di colesterolo nel sangue. È stato valutato che l'assunzione giornaliera di 10 mg di monacolina K sono sufficienti per ottenere gli effetti benefici sulla riduzione e sul mantenimento di valori di colesterolo adeguati (2). L'analogia strutturale con la lovastatina determina effetti collaterali muscolo-scheletrici, la cui entità è comunque di gran lunga inferiore rispetto alle altre statine (3).

La poliglucosamina è una fibra naturale indigeribile, costituita da una sequenza variabile di unità di glucosamina e acetil-glucosamina ottenuta dal guscio dei crostacei marini, che presenta una elevata capacità chimico-fisica di legare i lipidi ossidati all'interno dell'intestino. Pertanto, legando e favorendo l'eliminazione degli acidi grassi con le feci, riduce la quantità di lipidi che vengono assorbiti con la dieta. Inoltre, legandosi anche agli acidi biliari secreti nell'intestino, ne riduce drasticamente il riassorbimento, riducendo la quantità di colesterolo epatico che viene utilizzato per la produzione di acidi biliari (4).

I fitosteroli sono composti lipofili con una struttura analoga a quella del colesterolo di origine vegetale estratti dalla *Brassica campestris*. Essi si sostituiscono competitivamente al colesterolo presente nell'intestino prendendo il posto delle micelle lipidiche e, essendo scarsamente assorbiti, vengono eliminati con le feci insieme con il colesterolo sotto forma di cristalli insolubili. Hanno maggiore affinità per le micelle miste formate da trigliceridi, sali biliari, colesterolo alimentare e biliare. Il minore assorbimento enterico di colesterolo stimola pertanto l'uptake epatico delle LDL, favorendo di fatto la riduzione delle concentrazioni plasmatiche lipidiche. Inoltre, rispetto al colesterolo, non hanno attività ateromasica (5).

Il cromo picolinato è un micronutriente fisiologicamente presente in tracce nell'organismo, essenziale per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine (6). Gli effetti principali

Antilip® Advance:
un nuovo integratore
alimentare per il
controllo del
metabolismo glucidico
e lipidico

Risultati di efficacia e
tollerabilità di uno
studio clinico
multicentrico
su territorio nazionale

si esplicano attraverso il potenziamento dell'attività insulinica, cooperando con essa nella regolazione dei livelli glicemici, migliorando la tolleranza al glucosio stesso (7). Numerosi studi hanno dimostrato che il cromo picolinato ha un migliore assorbimento e una maggiore biodisponibilità rispetto agli altri composti a base di cromo (8). Inoltre il cromo stesso contribuisce al mantenimento dei livelli glicemici normali e al fisiologico metabolismo dei macronutrienti (9). Una recente review ha analizzato i risultati di 15 studi clinici, in cui 1.505 pazienti diabetici sono stati trattati con cromo picolinato ed è stata valutata l'efficacia nel controllo glicemico. In tutti gli studi è sta-

Composizione di Antilip® Advance e contenuto per 100 g, 1 compressa, 2 compresse.

Componenti	100 g	1 cpr	2 cpr
Poliglucosamina (fibra alimentare)	32.760 mg	327,6 mg	655,2 mg
Glucosamina	<10 ppm	10 ppm	<10 ppm
Brassica rapa campestris e.s.	166.670 mg	166,67 mg	333,34 mg
pari a fitosteroli	15.000 mg	150 mg	300 mg
Riso rosso fermentato con <i>Monascus purpureus</i>	16.667 mg	166,67 mg	333,34 mg
tit 3% in monacolina K tot. pari a monacolina K tot.	500 mg	5 mg	10 mg
Vitamina C (acido ascorbico)	2.000 mg	20 mg	40 mg
Vitamina B6 (piridossina)	150 mg	1,5 mg	3 mg
Cromo picolinato	10.000 µg	100 µg	200 µg

Bibliografia

1. Cornelli U. *L'integratore nutrizionale* 2012;15:9-15.
2. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2011;9(7):2304.
3. Cornelli U. Statine e rischio di effetti collaterali: il punto di vista sul piano della farmacologia clinica. *Archives of Medical Therapy*.
4. Cornelli U, Milani L, Perra A. L'uso della poliglucosamina nel controllo della sindrome metabolica. *La Med Biol* 2006;4:45-54.
5. Cornelli U. Attività dell'associazione di poliglucosamina con fitosteroli nel controllo delle ipercolesterolemie. *ACSA Magazine* 2008;4:42-48.
6. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17:548-555.

to registrato il miglioramento di almeno uno dei parametri relativi al controllo del diabete, incluse le dislipidemie e i valori ematici di colesterolo. In 6 studi è stato riportato un miglioramento significativo dei valori di glicemia a digiuno e post-prandiale rispetto ai valori basali. Inoltre sono stati riportati miglioramenti dei livelli di insulina sia a digiuno che post-prandiale, in associazione a una riduzione significativa dell'emoglobina glicata. In tutti gli studi sono emersi un'ampia tollerabilità e un elevato profilo di sicurezza del cromo picolinato, accanto a un elevato valore terapeutico nella gestione dell'ipercolesterolemia e dell'iperglicemia dei pazienti diabetici. Pertanto la supplementazione esogena di cromo picolinato rappresenta una modalità efficace per il controllo della glicemia nei pazienti diabetici, potendo anche contribuire a controllare le dislipidemie (10).

La presenza di questi elementi nell'ambito di un unico preparato consente un'assunzione combinata di principi attivi che, sinergicamente, agiscono in maniera univoca diminuendo di fatto i livelli di colesterolo ematici, potenziando gli effetti che ciascuna molecola avrebbe singolarmente. L'utilizzo di Antilip® Advance nella gestione e nel controllo delle dislipidemie rappresenta un aiuto di elevato profilo di efficacia e di tollerabilità.

Con la presente pubblicazione si vogliono mostrare i risultati di efficacia e tollerabilità di Antilip® Advance, valutati in un'analisi clinica multicentrica sul territorio nazionale sull'assetto lipidico e glucidico in soggetti con ipercolesterolemia e sovrappeso.

7. Rocha et al. Effects of chromium picolinate supplementation in type 2 diabetic patients. *Acta Scientiarum-Heafih Sciences* 2014;161-164.
8. Di Silvestro RA, Dy E. Comparison of acute absorption of various types of chromium supplement complexes. *FASEBJ* 2005;19:A92-A93.
9. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chromium and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 260, 401, 4665, 4666, 4667), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 262, 4667), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 339, 4665, 4666), and reduction of tiredness and fatigue (ID 261) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8(10):1732.
10. Broadhurst D. Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus: a review. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006;8(6).

Allegri C, Balducci A,
Cantù D, Cartei A,
Cazuoli L, Cerchi F,
Cicarelli A, Daccò M,
De Stefano V, Fedele E,
Gianturco L, Loprete F,
Mazzesi S, Meneghetti V,
Messina R, Oliviero B,
Rella S, Richetta M,
Rinarelli R, Rosco M,
Trefoloni L, Zamboni A

Descrizione dello studio

Obiettivo

Valutazione di efficacia e tollerabilità dell'integratore alimentare Antilip® Advance costituito da componenti funzionali ad azione sinergica sul metabolismo lipidico e glucidico (monacolina K, fitosteroli, poliglucosamina-polimero β -1,4-D-glucosamina e N-acetil-D-glucosamina a basso peso molecolare, cromo picolinato, vitamina C e vitamina B6) in soggetti con colesterolo totale >200 mg/dl e BMI >30 .

Pazienti e metodi

Lo studio ha avuto una durata di 8 settimane, in cui ciascun paziente incluso nell'analisi doveva assumere 2 compresse di integratore al giorno per 10 giorni e successivamente 1 compressa al giorno fino al termine del trattamento. Le valutazioni, comprese quelle derivanti dagli esami ematochimici, sono state effettuate all'inclusione nello studio (Visita basale) e al termine del trattamento (Visita finale). I parametri di laboratorio considerati e confrontati sono stati: glicemia, colesterolo totale, HDL e LDL.

Sono stati valutati 223 pazienti, di questi, solo 142 rispettavano i criteri di inclusione nello studio.

Criteri di inclusione:

- soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra 30-65 anni;
- livelli di colesterolo totale >200 mg/dl;
- BMI (Body Mass Index) >30 .

Tra i motivi di esclusione dallo studio vi erano: BMI (Body Mass Index) ≥ 40 ; gravidanza o allattamento in corso o pianificazione di una gravidanza; terapia con farmaci ipolipidizzanti; predisposizione allergica ai crostacei.

Sono state condotte quindi due analisi separate, una su tutta la popolazione arruolata e una sul sottogruppo di 142 soggetti che soddisfano i criteri di inclusione.

Risultati

Analisi su tutta la popolazione

I 223 pazienti arruolati avevano un'età media di 56 anni (range 26-83), nel 53,4% (119 pazienti) dei casi erano

Tabella I. *Caratteristiche generali dei pazienti.*

Caratteristiche dei 223 pazienti al basale e a fine trattamento	Visita basale	Visita finale
Altezza, mt, mediana (IQR)	1,65 (1,59-1,71)	-
Peso, kg, mediana (IQR)	80 (72-90)	78 (70-87)
BMI, mediana (IQR)	30,4 (26,2-32,4)	28,7 (25,5-31,1)
Giro vita nei M, cm, mediana (IQR)	106 (95-112)	101 (92-108)
Rapporto vita/fianchi nelle F, cm, mediana (IQR)	92 (83-99)	90 (83-95)

donne e nel 46,6% erano maschi. Nella tabella I si riportano le caratteristiche che descrivono la popolazione al basale e a fine trattamento.

Più della metà dei pazienti aveva una o più patologie in corso alla data del basale, esattamente 123 (55,2%) pazienti. La patologia più frequente era l'ipertensione arteriosa, presente in 70 pazienti (31,4%), seguita dal diabete mellito di tipo 2 in 32 soggetti (14,3%), l'ipotiroidismo in 17 (7,6%) e l'osteopenia/osteoporosi in 6 (2,7%). Le altre patologie, presenti con frequenza inferiore al 2,5%, erano costituite da malattie gastro-intestinali come ernia iatale, colon irritabile, gastrite, esofagite oppure si trattava di altre come steatosi epatica, endometriosi, ansia, depressione, demenza, asma, cefalea, insufficienza venosa, malattia renale cronica, cardiopatia ischemica, parkinsonismo, SDA e FAP.

Passando al confronto tra il valore basale e quello post-terapia dei principali parametri metabolici, nella figura 1 e nella tabella II si riportano i valori mediani e la p-value ottenuta dal test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati con la rappresentazione grafica tramite box-plot che rappresenta la distribuzione dei parametri ai due differenti time-point. Dopo il trattamento si è registrata una riduzione mediana della glicemia di 5 mg/dl e di almeno 10 mg/dl nel 25% della popolazione. Il colesterolo totale risultava in mediana più basso di

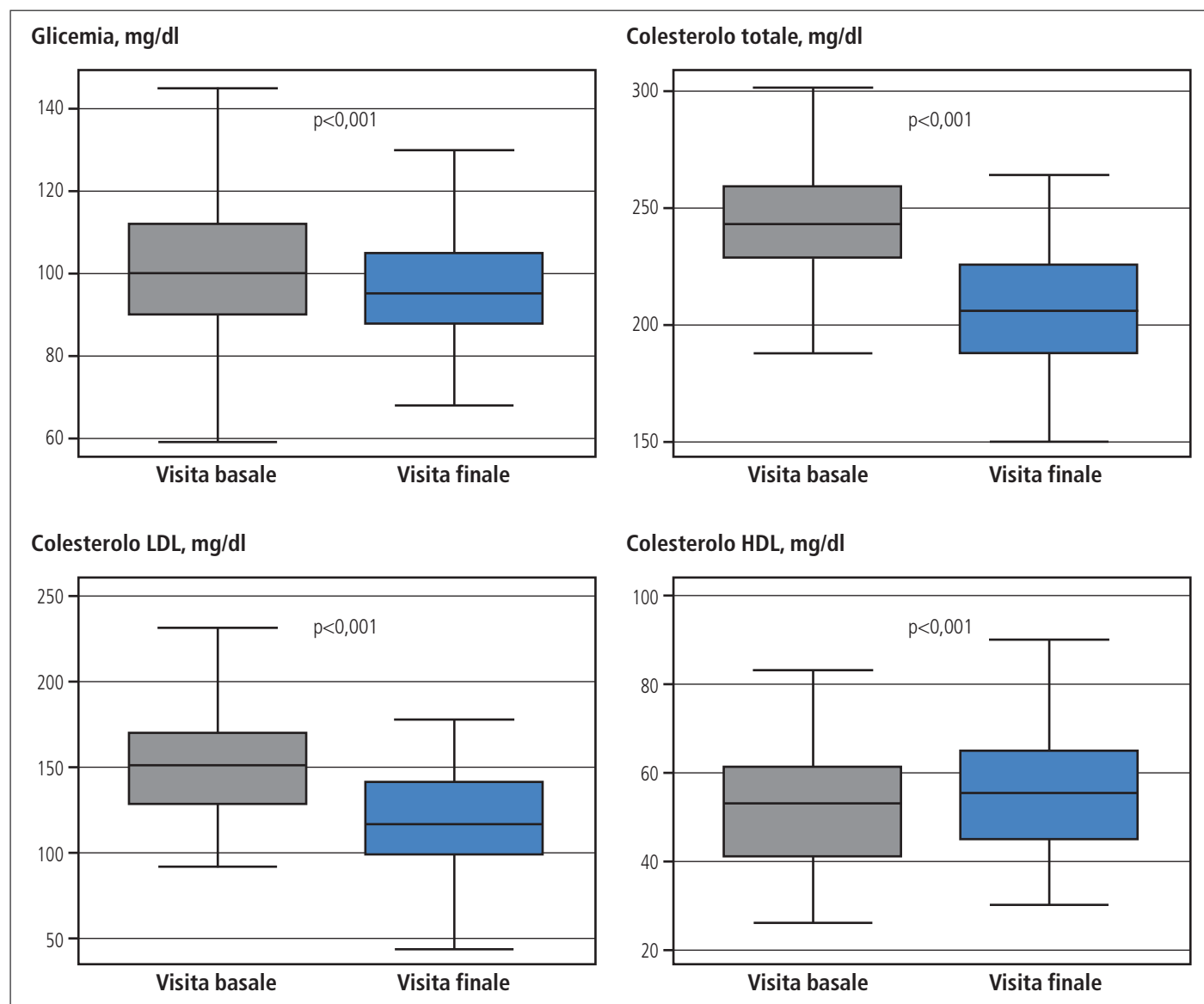
Antilip® Advance:
un nuovo integratore
alimentare per il
controllo del
metabolismo glucidico
e lipidico

Risultati di efficacia e
tollerabilità di uno
studio clinico
multicentrico
su territorio nazionale

33 mg/dl e il colesterolo LDL si riduceva di 27 mg/dl. Infine il colesterolo HDL risultava aumentato di 2 mg/dl in mediana, un quarto della popolazione recuperava almeno 7 mg/dl. Tutti i confronti erano fortemente significativi (Fig. 1, Tab. II).

Infine nella figura 2 è riportato il giudizio relativo a tollerabilità ed efficacia del prodotto. Circa il 97,7% dei soggetti riteneva che la tollerabilità del prodotto fosse buona/ottima. L'85,4% riteneva che l'efficacia del prodotto fosse buona/ottima (Fig. 2).

Figura 1. Box plot dei parametri metabolici prima e dopo il trattamento. La linea centrale nel box rappresenta il valore mediano, il lato superiore e inferiore del box costituiscono il primo e il terzo quartile della distribuzione. Infine i due segmenti sopra e sotto il box sono delimitati dal valore massimo e minimo della distribuzione.

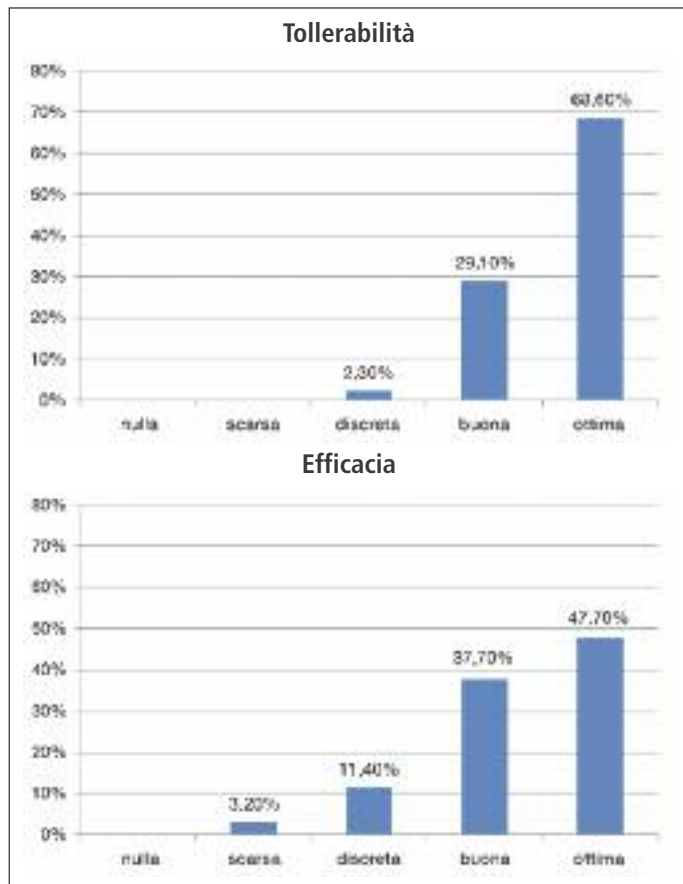


Allegri C, Balducci A,
Cantù D, Cartei A,
Cazzuoli L, Cerchi F,
Cicarelli A, Daccò M,
De Stefano V, Fedele E,
Gianturco L, Loprete F,
Mazzesi S, Meneghetti V,
Messina R, Oliviero B,
Rella S, Richetta M,
Rinarelli R, Rosco M,
Trefoloni L, Zamboni A

Tabella II. Parametri metabolici espressi in mediana e intervallo interquartile (IQR) prima e dopo il trattamento.

Confronti Visita basale vs visita finale	Visita basale	Visita finale	Variazione mediana (IQR) in mg/dl	p-value
Glicemia, mg/dl, mediana (IQR)	100 (90-112)	95 (88-105)	-5 (-10 0)	<0,001
Colesterolo totale, mg/dl, mediana (IQR)	243 (229-259)	206 (195-225)	-33 (-45 -25)	<0,001
Colesterolo LDL, mg/dl, mediana (IQR)	151 (129-170)	117 (99-142)	-27 (-42 -14)	<0,001
Colesterolo HDL, mg/dl, mediana (IQR)	50 (41-61)	55,5 (45-65)	+2 (0 +7)	<0,001

Figura 2. Percentuali di risposta sulla valutazione della tollerabilità e dell'efficacia su scala a 5 livelli.



Analisi sui 142 pazienti che soddisfano i criteri di inclusione

I 142 pazienti arruolati avevano un'età media di 54 anni (range 35-65), nel 46,5% dei casi erano donne (66 pazienti) e nel 53,5% erano maschi. Nella tabella III sono riportate le caratteristiche che descrivono la popolazione al basale e a fine trattamento.

Tabella III. Caratteristiche generali dei pazienti.

Caratteristiche dei 142 pazienti al basale e a fine trattamento	Visita basale	Visita finale
Altezza, mt, mediana (IQR)	1,64 (1,58-1,72)	-
Peso, kg, mediana (IQR)	85 (78-92)	81 (75-89)
BMI, mediana (IQR)	30,8 (28,7-33,3)	30,0 (27,3-32,1)
Giro vita nei M, cm, mediana (IQR)	107 (96-116)	104 (93-109)
Rapporto vita/fianchi nelle F, cm, mediana (IQR)	96 (91-101)	93 (88-98)

Inoltre più della metà dei pazienti aveva almeno una patologia in corso alla data del basale, esattamente 73 (51,4%). La patologia più frequente era l'ipertensione arteriosa, presente in 39 pazienti (27,5%) seguita da diabete mellito di tipo 2 in 14 (9,9%), e ipotiroidismo in 13 (9,1%). Le altre patologie presenti con frequenza inferiore al 2% erano costituite da malattie gastro-intestinali come ernia iatale, colon irritabile, gastrite, esofagite oppure si trattava di altre come steatosi epatica, endometriosi, ansia, depressione, asma, cefalea, insufficienza venosa e SDA.

Passando al confronto tra il valore basale e quello post-terapia dei principali parametri metabolici, nella figura 3 e nella tabella IV si riportano i valori mediani e la p-value ottenuta dal test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati con la rappresentazione grafica tramite box-plot che rappresenta la distribuzione dei parametri ai due differenti time-point.

Dopo il trattamento si è registrata una riduzione mediana della glicemia di 4 mg/dl e di almeno 9 mg/dl nel 25% della popolazione. Il colesterolo totale risultava in

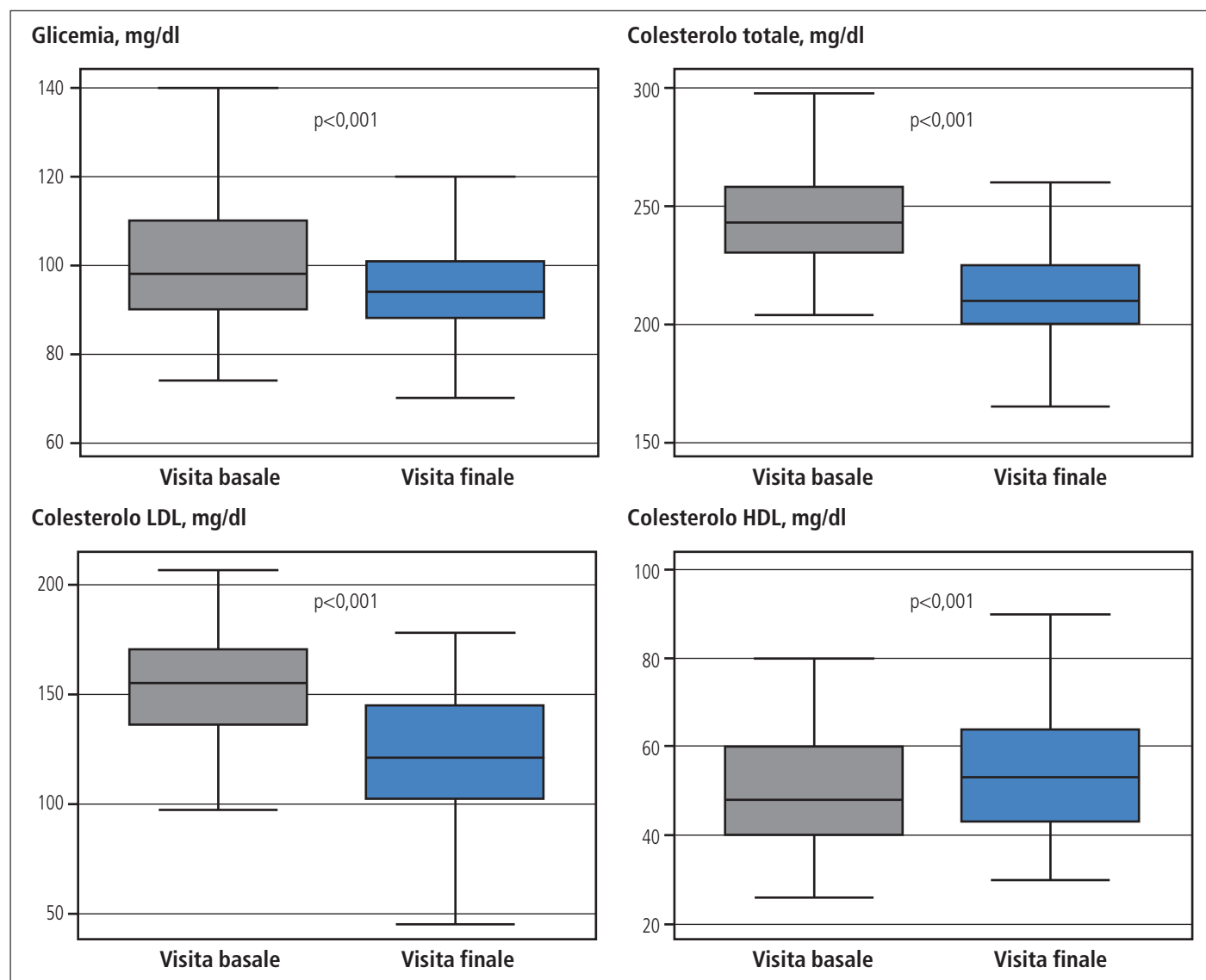
Antilip® Advance:
un nuovo integratore
alimentare per il
controllo del
metabolismo glucidico
e lipidico

Risultati di efficacia e
tollerabilità di uno
studio clinico
multicentrico
su territorio nazionale

mediana più basso di 30 mg/dl e il colesterolo LDL si riduceva di 25 mg/dl. Infine il colesterolo HDL risultava aumentato di 3 mg/dl in mediana, un quarto della popolazione recuperava almeno 6 mg/dl. Tutti i confronti erano fortemente significativi (Fig. 3, Tab. IV).

I pazienti hanno anche fornito il loro giudizio su tollerabilità ed efficacia del prodotto: circa il 97,2% dei soggetti riteneva che la tollerabilità del prodotto fosse buona/ottima, l'82,2% riteneva che l'efficacia del prodotto fosse buona/ottima (Fig. 4).

Figura 3. Box plot dei parametri metabolici prima e dopo il trattamento. La linea centrale nel box rappresenta il valore mediano, il lato superiore e inferiore del box costituiscono il primo e il terzo quartile della distribuzione. Infine i due segmenti sopra e sotto il box sono delimitati dal valore massimo e minimo della distribuzione.

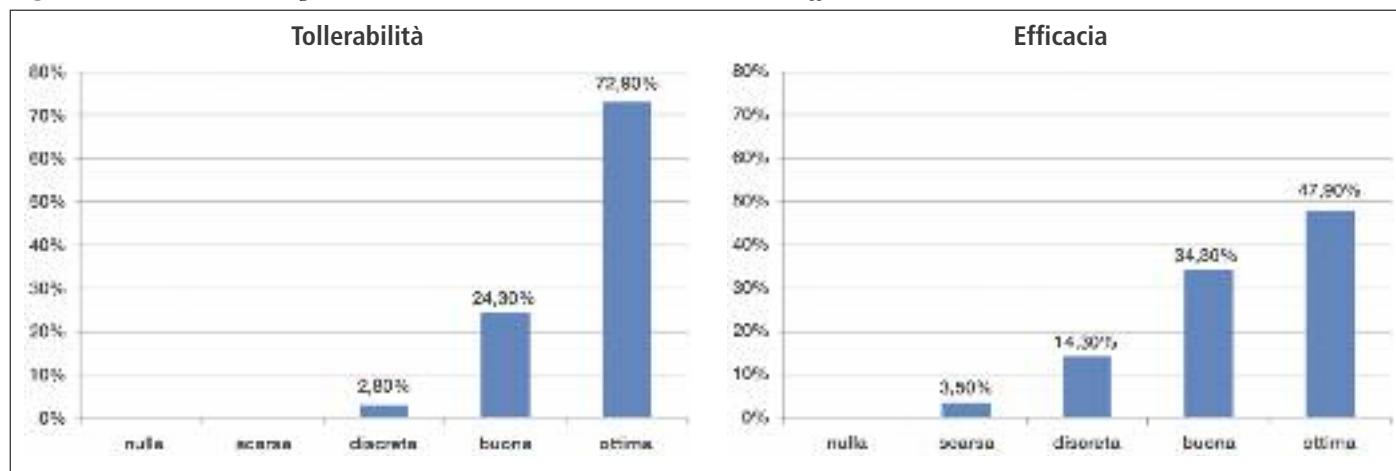


Allegri C, Balducci A,
Cantù D, Cartei A,
Cazzuoli L, Cerchi F,
Ciccarelli A, Daccò M,
De Stefano V, Fedele E,
Gianturco L, Loprete F,
Mazzesi S, Meneghetti V,
Messina R, Oliviero B,
Rella S, Richetta M,
Rinarelli R, Rosco M,
Trefoloni L, Zamboni A

Tabella IV. Parametri metabolici espressi in mediana e intervallo interquartile (IQR) prima e dopo il trattamento.

Confronti Visita basale vs visita finale	Visita basale	Visita finale	Variazione mediana (IQR) in mg/dl	p-value
Glicemia, mg/dl, mediana (IQR)	98 (90-110)	94 (88-101)	-4 (-9 0)	<0,001
Colesterolo totale, mg/dl, mediana (IQR)	243 (230-258)	210 (200-225)	-30 (-44 -18)	<0,001
Colesterolo LDL, mg/dl, mediana (IQR)	155 (136-170)	121 (102-145)	-25 (-41 -11)	<0,001
Colesterolo HDL, mg/dl, mediana (IQR)	48 (40-60)	53 (43-64)	+3 (0 +6)	<0,001

Figura 4. Percentuali di risposta sulla valutazione della tollerabilità e dell'efficacia su scala a 5 livelli.



Conclusioni

L'analisi, sia su tutti i 223 pazienti arruolati nello studio sia sul sottogruppo di 142 pazienti che rientravano nei criteri di inclusione, ha fornito risultati che evidenziano una buona efficacia dell'integratore Antilip® Advance. Nei pazienti

di entrambi i dataset di analisi, infatti, che avevano tutti al basale un BMI mediano di 30, quindi appartenevano alla categoria del sovrappeso/obesità e un valore mediano di colesterolo totale pari a 240 mg/dl, si è registrata una significativa riduzione della glicemia, del colesterolo totale e LDL e un significativo aumento del colesterolo HDL.



Valutazione comparativa dell'efficacia lenitiva di prodotti cosmetici mediante test clinico Osmin Spray vs pasta all'ossido di zinco al 10%

Riassunto

Obiettivo del presente test clinico comparativo è stato quello di valutare l'attività lenitiva immediata di prodotti cosmetici.

Il test è stato condotto da un dermatologo membro dello staff Bio Basic Europe, il quale ha reclutato 20 volontari, di sesso sia maschile che femminile, di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

L'efficacia lenitiva dei prodotti è stata valutata provocando, sull'avambraccio di ogni volontario, una leggera irritazione cutanea di tipo chimico (applicazione in occlusione per 20 minuti di una soluzione leggermente irritante) su 3 zone adiacenti.

Dopo aver provocato l'irritazione:

- una zona è stata trattata con il primo prodotto og-

getto del test (Osmin Spray);

- una zona è stata trattata con il secondo prodotto oggetto del test (pasta all'ossido di zinco al 10%);
- una zona-controllo non è stata trattata con alcun prodotto.

Durante un periodo di 60 minuti sono stati rilevati alcuni parametri strumentali e clinici quali TEWL, eritema e rossore cutaneo.

In base ai risultati ottenuti si può affermare che, nei volontari sottoposti a test clinico, entrambi i prodotti cosmetici testati hanno dimostrato di possedere attività cosmetica lenitiva immediata, in particolare, il prodotto Osmin Spray ha dimostrato un'efficacia maggiore della pasta all'ossido di zinco al 10%.

Introduzione

In questo studio si è voluta confrontare l'efficacia nella dermatite da pannolino di Osmin Spray, innovativo spray a base di Zinco PCA e lactoferrina, con il prodotto di riferimento in queste irritazioni, ovvero la pasta all'ossido di zinco al 10%.

Obiettivo dello studio

Valutare l'efficacia di Osmin Spray e pasta all'ossido di zinco al 10%, confrontando l'efficacia lenitiva immediata dei due prodotti cosmetici.

Caratteristiche dei soggetti in studio

Sono stati selezionati 20 soggetti di sesso sia maschile che femminile, aventi età compresa tra i 18 e i 60 an-

ni, secondo i seguenti criteri di inclusione:

- buono stato di salute generale;
- assenza di patologie cutanee;
- assenza di trattamenti farmacologici in atto;
- impegno a non variare la normale routine quotidiana;
- anamnesi negativa per atopia;
- assenza di disturbi psicologici.

Materiali e metodi

Sono stati preparati dei patches, delle dimensioni di 2x2 cm, imbibiti con 2 ml di gel irritante composto da:

- 40% acido glicolico;
- 10% acido salicilico.

al fine di indurre una lieve irritazione sulla cute, ma senza arrecare alcun danno al volontario, rispettando i principi etici della ricerca clinica che coinvolge soggetti umani (Dichiarazione di Helsinki).

Sull'avambraccio di ciascun soggetto in studio sono stati

applicati 3 patches imbibiti di soluzione irritante in 3 aree adiacenti e tenuti in posa per 20 minuti. Una volta rimossi i patches, le 3 aree sono state trattate con tre prodotti differenti, i due prodotti oggetto dello studio e il controllo:

- area trattata con Osmin Spray;
- area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10%;
- controllo (area non trattata).

Parametri utilizzati e valutazione dei risultati

Parametri strumentali

Sono state effettuate misurazioni di eritema con Mexameter® MX 18 e di TEWL con Tewameter® TM 300.

La misura con Mexameter® MX 18 si basa sul principio dell'adsorbimento. La speciale sonda dello strumento emette luce a definite lunghezze d'onda. Un ricevitore misura la luce riflessa dalla pelle. Poiché la quantità di luce emessa è nota, può essere calcolata la quantità adsorbita dalla pelle. Per la misura dell'eritema sono state utilizzate due differenti lunghezze d'onda per misurare la capacità di assorbimento della pelle. Una lunghezza d'onda corrisponde all'assorbimento dell'emoglobina. L'altra lunghezza d'onda è stata scelta per evitare influenze colorimetriche di altri pigmenti (ad es. la bilirubina). I risultati ottenuti sono mostrati da display digitali su una scala da 0 a 999.

Tewameter® misura l'acqua transepidermica (TEWL), in termini di acqua evaporata nell'unità cutanea considerata. Lo strumento misura il gradiente di vapore tra due elettrodi posti a differenti distanze dalla superficie cutanea. Il metodo permette di valutare l'integrità dello strato corneo, con funzione di barriera cutanea. Il passaggio da alti valori di TEWL a valori normali in soggetti la cui funzione barriera dell'epidermide è compromessa indica un aumento dell'idratazione cutanea, mentre un aumento di TEWL da valori normali a valori alti è sintomo di un danno alla funzione barriera dell'epidermide.

Valutazione e calcolo dei risultati strumentali

L'analisi statistica intra-gruppo dei risultati è stata effettuata attraverso il t-test per dati appaiati: la soglia di accettabilità stabilita è stata dell'1%.

L'analisi statistica infra-gruppo dei risultati è stata effettuata attraverso il t di Student per dati appaiati: la soglia di accettabilità stabilita è stata del 5%.

Parametri clinici

Sono stati rilevati i valori di rossore cutaneo.

Le misurazioni delle aree trattate e dell'area non trattata sono state eseguite:

- al tempo [T0]: (valore basale), prima dell'applicazione del patch con soluzione irritante (per le tre aree);
- al tempo [T0']: dopo 20 minuti dalla rimozione del patch con soluzione irritante (per le tre aree);
- al tempo [T30']: 30 minuti dopo l'applicazione del prodotto (aree trattate), dopo la rimozione del patch (area non trattata);
- al tempo [T1]: 1 ora dopo l'applicazione del prodotto (aree trattate), dopo la rimozione del patch (area non trattata).

Valutazione dei parametri clinici

L'analisi statistica dei risultati è stata effettuata attraverso il test di Wilcoxon: la soglia di accettabilità stabilita è stata del 5%.

Per poter eseguire una indagine statistica e poter valutare le variazioni cutanee nel tempo sono stati analizzati i seguenti parametri cutanei secondo i criteri di seguito riportati:

Rossore cutaneo

- | | |
|-------------------------------------|----------|
| • Nessun rossore cutaneo | Nessuno |
| • Lieve rossore cutaneo | Leggero |
| • Discreto-moderato rossore cutaneo | Moderato |
| • Intenso rossore cutaneo | Evidente |

Risultati

Parametri strumentali: eritema

Nel gruppo trattato con Osmin Spray l'indice di eritema diminuisce in modo statisticamente significativo, del 20% rispetto a T0' dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto e del 37% rispetto a T0' dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto (Tab. I).

Nell'area non trattata l'indice di eritema diminuisce, rispetto a T0', dell'1% dopo 30 minuti dalla rimozione del patch, e del 2% dopo 1 ora dalla rimozione del patch. Nell'area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10% l'indice di eritema, rispetto a T0', diminuisce del 15% dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto e del 32% dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto. Anche queste differenze sono statisticamente significative ma con una minore significatività rispetto a Osmin Spray.

Infatti, andando a confrontare i risultati delle tre aree, si nota che se prima dell'irritazione e subito dopo aver indotto l'irritazione non c'era differenza tra le tre aree, dopo 30 minuti e 1 ora dall'applicazione dei prodotti, l'indice di eritema decresce maggiormente nelle aree trattate rispetto all'area non trattata, in particolare nell'area di Osmin Spray, in cui diminuisce con una differenza media statisticamente

significativa sia verso l'area non trattata che verso l'area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10% (Figg. 1,2).

Figura 1. *Indice di eritema: confronto tra area trattata con Osmin Spray e area non trattata.*

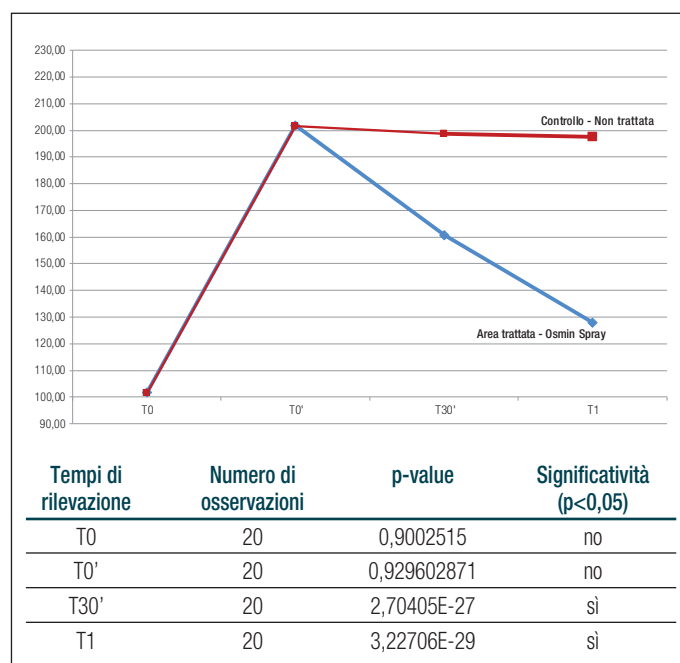
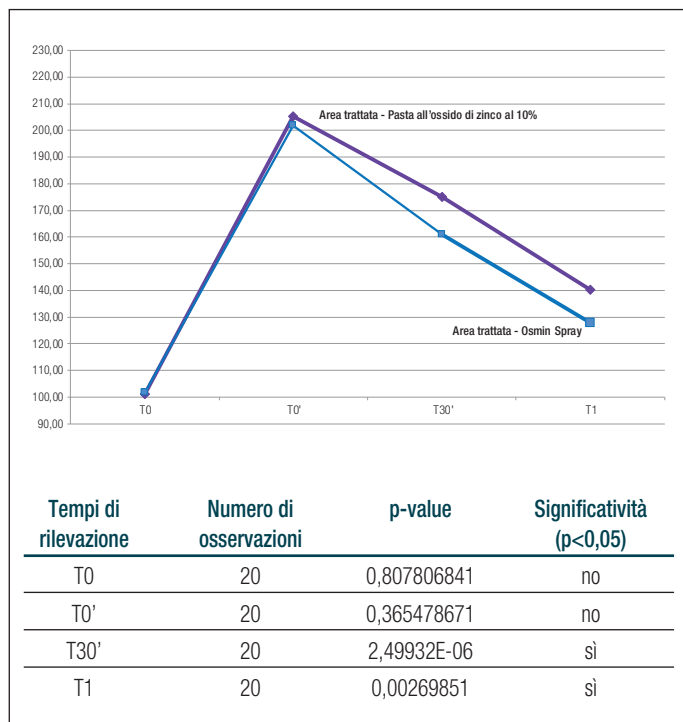


Tabella I. *Indice di eritema dell'area trattata con Osmin Spray.*

Tempi di rilevazione	Numero di osservazioni	Media	Deviazione Standard	p-value	Significatività (p<0,01)
T0	20	101,850	8,8453080		
T0'	20	201,950	11,2412539		
T30'	20	160,900	12,4642647	9,63467E-18	sì
T1	20	127,950	12,7340199	8,86612E-19	sì

T0 = valore basale; T0' = dopo 20 minuti di contatto con soluzione leggermente irritante; T30' = dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto, T1 = dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto

Figura 2. *Indice di eritema: confronto tra area trattata con Osmin Spray e area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10%.*



Parametri strumentali: TEWL

Nel gruppo trattato con Osmin Spray l'indice di TEWL diminuisce in modo statisticamente significativo, del 20% rispetto a T0' dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto e del 38% rispetto a T0' dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto (Tab. II).

Nell'area non trattata l'indice di TEWL diminuisce, rispetto a T0', del 2% dopo 30 minuti dalla rimozione del patch, e del 3% dopo 1 ora dalla rimozione del patch. Nell'area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10% l'indice di eritema, rispetto a T0', diminuisce dell'11% dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto e del 30% dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto. Anche queste differenze sono statisticamente significative ma con una minore significatività rispetto a Osmin Spray.

Infatti, come per l'indice di eritema, andando a confrontare i risultati delle tre aree, si nota che se prima dell'irritazione e subito dopo aver indotto l'irritazione non c'era differenza tra le tre aree, dopo 30 minuti e 1 ora dall'applicazione dei prodotti, l'indice di TEWL decresce maggiormente nelle aree trattate rispetto all'area non trattata, in particolare nell'area di Osmin Spray, in cui

Tabella II. *Indice di TEWL dell'area trattata con Osmin Spray.*

Tempi di rilevazione	Numero di osservazioni	Media	Deviazione Standard	p-value	Significatività (p<0,01)
T0	20	10,02	1,1949895		
T0'	20	20,19	1,9107108		
T30'	20	16,18	2,0554421	5,84305E-08	sì
T1	20	12,53	0,9629314	6,39015E-14	sì

T0 = valore basale; T0' = dopo 20 minuti di contatto con soluzione leggermente irritante; T30' = dopo 30 minuti dall'applicazione del prodotto, T1 = dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto

Figura 3. *Indice di TEWL: confronto tra area trattata con Osmin Spray e area non trattata.*

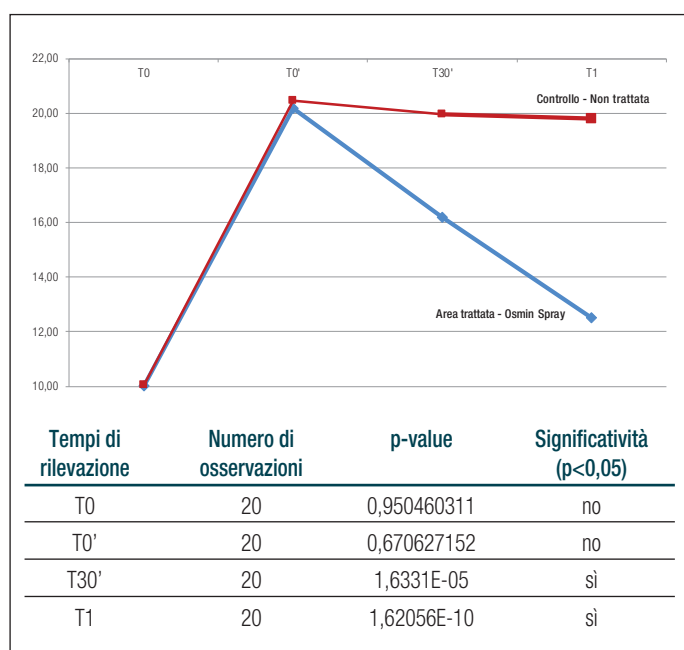
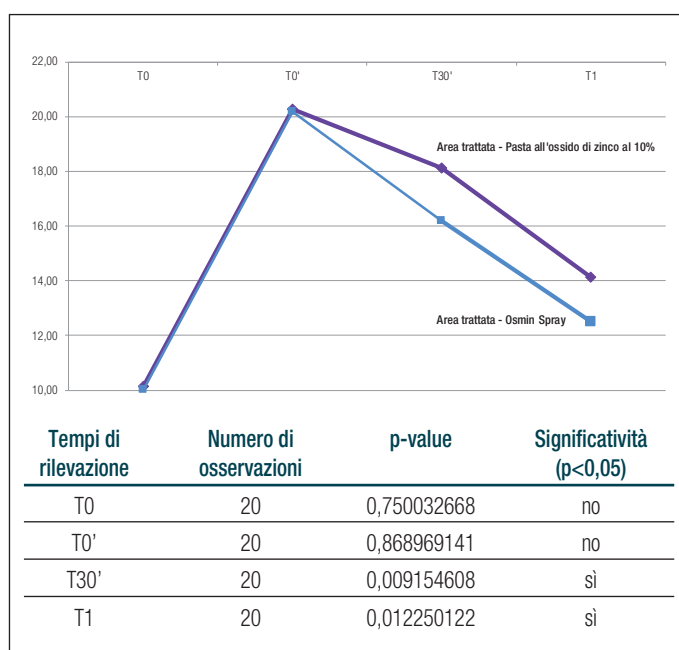


Figura 4. *Indice di TEWL: confronto tra area trattata con Osmin Spray e area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10%.*



diminuisce con una differenza media statisticamente significativa sia verso l'area non trattata che verso l'area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10% (Figg. 3,4).

Parametri clinici: rossore

Il risultato della diminuzione del rossore mostra un'efficacia di Osmin Spray ancora più marcata, sia verso l'area non trattata che verso l'area trattata con pasta all'ossido di zinco 10%. Si osserva infatti una riduzione statisticamente significativa del rossore cutaneo nel 100% dei volontari sia dopo 30 minuti che dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto (Fig. 5). Nell'area non trattata, invece, la riduzione non è statisticamente significativa e si osserva nel 15% dei volontari dopo 30 minuti e nel 30% dei volontari dopo 1 ora dalla rimozione del patch (Fig. 6).

Nell'area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10%, in-

Figura 5. *Rossore cutaneo: risultati dell'area trattata con Osmin Spray.*

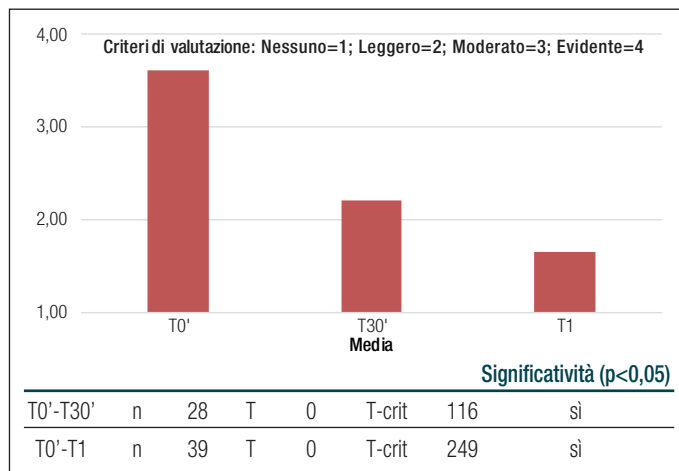
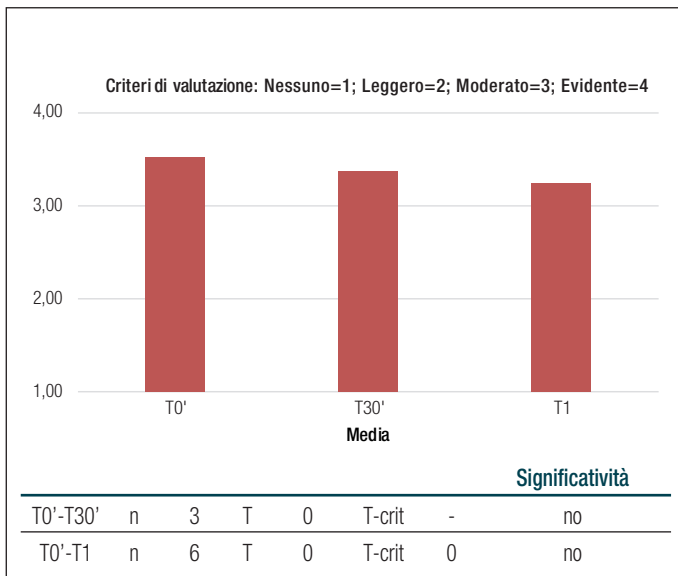
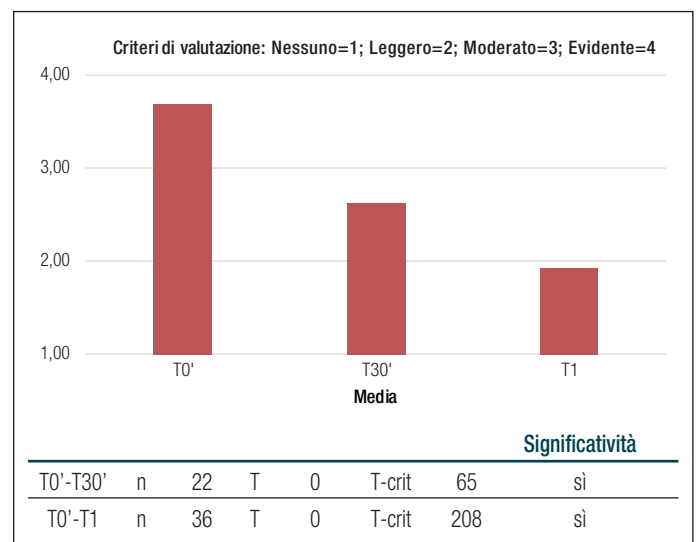


Figura 6. Rossore cutaneo: risultati dell'area non trattata.



fine, la riduzione è statisticamente significativa, ma si osserva nel 95% dei volontari dopo 30 minuti e nel 100% dei volontari dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto

Figura 7. Rossore cutaneo: risultati dell'area trattata con pasta all'ossido di zinco al 10%.



(Fig. 7). In questo gruppo, inoltre, solo 1 volontario su 20 registra nessun rossore dopo 1 ora dall'applicazione del prodotto, contro 7 del gruppo Osmin Spray.

Conclusioni

In base ai risultati ottenuti si può affermare che, nei volontari sottoposti a test clinico, entrambi i prodotti cosmetici testati hanno dimostrato di possedere attività co-

smetica lenitiva immediata. In particolare, il prodotto Osmin Spray ha dimostrato un'efficacia maggiore della pasta all'ossido di zinco al 10%.

Il dolore nelle malattie neurodegenerative: un sintomo spesso misconosciuto

Introduzione

Il progressivo aumento dell'aspettativa di vita è associato all'aumento dell'incidenza e della prevalenza di malattie degenerative del sistema nervoso, quali la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza e la malattia di Parkinson (MP).

In particolare la demenza di Alzheimer (AD) e la demenza vascolare (VaD) rappresentano le due malattie legate all'età dal maggior impatto economico. Attualmente 47 milioni di persone sono affette da demenza in tutto il mondo e si prevede che questo numero possa crescere fino a superare i 131 milioni nel 2050. A livello mondiale i costi globali della demenza, quantificati in 818 miliardi di dollari nel 2015, raggiungeranno il trilione di dollari nel 2018 (1).

Sebbene molti pazienti affetti da malattie neurodegenerative lamentino una sintomatologia dolorosa di diversa origine e aspetto clinico, la componente "dolore" viene in gran parte sottostimata nella gestione complessiva della malattia, che viene invece principalmente rivolta al trattamento del danno motorio e cognitivo.

L'origine del dolore, in questi pazienti, è spesso complesso e multifattoriale, difficilmente classificabile come semplicemente di tipo neuropatico o nocicettivo. Un'attenta valutazione e considerazione del sintomo dolore, nella gestione globale delle malattie neurodegenerative, sarebbe sempre più auspicabile in futuro, dal momento che un trattamento adeguato, anche di questa componente, potrebbe avere un impatto clinico positivo e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Questa pubblicazione propone una sintesi delle evidenze scientifiche sul trattamento del dolore nelle principali patologie neurodegenerative, in base alle attuali conoscenze sulla sua frequenza, caratteristiche cliniche e possibili meccanismi fisiopatologici in questa popolazione di pazienti.

Il dolore nella sclerosi laterale amiotrofica

La SLA è una rara malattia neurodegenerativa che conduce alla morte del paziente entro 2-4 anni dalla

diagnosi. Il processo patologico alla base della malattia è rappresentato dalla degenerazione del I° e II° motoneurone con l'esordio dei sintomi che tipicamente coinvolge i neuroni a livello bulbare e spinale, presentandosi con sintomi quali disfagia, disartria, dispnea e perdita di forza. La degenerazione dei motoneuroni è la causa principale della disabilità attraverso tutti gli stadi della malattia nella SLA; tuttavia molti pazienti hanno anche un coinvolgimento extra-motorio, che include la corteccia prefrontale associata a un interessamento cognitivo. È questa la forma chiamata complesso SLA-demenza fronto-temporale (2). Sebbene non rappresenti una caratteristica tipica della malattia, evidenze scientifiche derivanti da studi anatomico-patologici, clinici, radiologici e dai modelli murini di SLA, indicano un coinvolgimento delle strutture della sensibilità nella patogenesi della SLA che giustifica la comparsa del dolore nei pazienti affetti da questa malattia (Fig. 1).

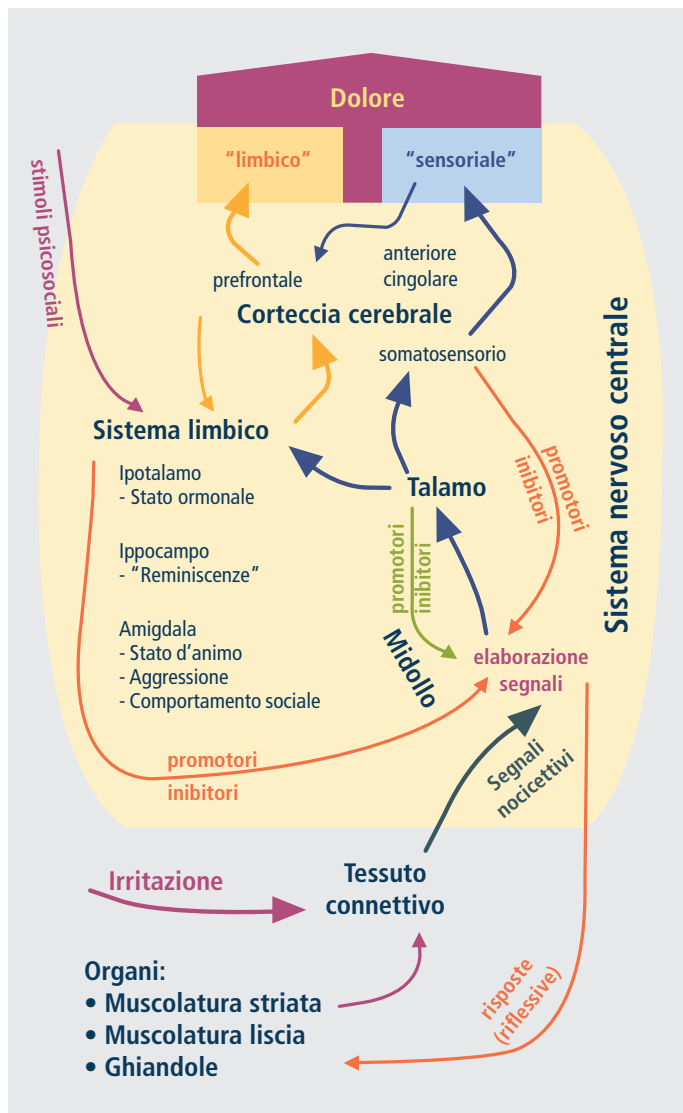
Il dolore come sintomo frequente nei pazienti affetti da SLA è stato solo recentemente evidenziato in letteratura. Sono disponibili solo tre studi longitudinali che hanno riportato una frequenza del dolore in questa popolazione di pazienti con una percentuale variabile dal 15% all'85% (3). Tale variabilità si spiega con i differenti disegni degli studi e con i differenti parametri di valutazione utilizzati.

Negli studi che hanno formalmente utilizzato delle scale di valutazione del dolore, lo strumento più utilizzato è stato il *Brief Pain Inventory questionnaire*, un questionario autosomministrato che andava ad esplorare la presenza di dolore, l'intensità nell'ultima settimana, l'interferenza con l'attività fisica e con le attività sociali, l'umore, il sonno. In altri studi sono stati invece applicati differenti questionari di valutazione del dolore, tra cui il *Neuropathic Pain Scale* e il *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (3).

Nei pazienti con SLA c'è una grande variabilità per quanto riguarda le manifestazioni cliniche e la localizzazione del dolore, dal momento che può rappresentare un meccanismo patogenetico primario oppure esse-

Il dolore nelle malattie neurodegenerative: un sintomo spesso misconosciuto

Figura 1. Fisiologia del dolore.



re il risultato degli effetti secondari della degenerazione dei neuroni di moto.

La severità e la presenza del dolore nel corso della malattia possono variare da individuo a individuo, possono evidenziarsi in qualunque stadio della SLA e in alcuni casi possono precedere l'esordio dei sintomi motori tipici della malattia (2). Il dolore può manifestarsi

in forma acuta oppure essere un sintomo cronico, quando continua per più di tre mesi.

Nei pazienti con SLA sono state identificate diverse tipologie di dolore (Fig. 2).

Il dolore con caratteristiche neuropatiche può essere sia spontaneo (bruciore, dolore parossistico) sia provocato (allodinia, iperalgesia), con una localizzazione variabile e distribuzione focale oppure diffusa. I crampi sono un'altra delle cause primarie di dolore nella SLA e si manifestano prevalentemente nei pazienti con la forma spinale. Come dimostrato da studi elettromiografici, l'origine dei crampi è dovuta ad un'instabilità delle unità motorie a livello dei nervi motori distali, tipicamente associata alla denervazione muscolare (3).

Le cause secondarie del dolore, prevalentemente nocicettivo, sono legate alla progressione della malattia. L'atrofia, la debolezza muscolare e la prolungata immobilità provocano un'alterazione degenerativa del tessuto connettivo e osseo che, in ultima analisi, determina il dolore muscoloscheletrico nei pazienti con SLA. Frequentemente questi pazienti riferiscono dolore alle spalle, risultato delle contratture articolari e della perdita di elasticità dei muscoli periscapolari (3).

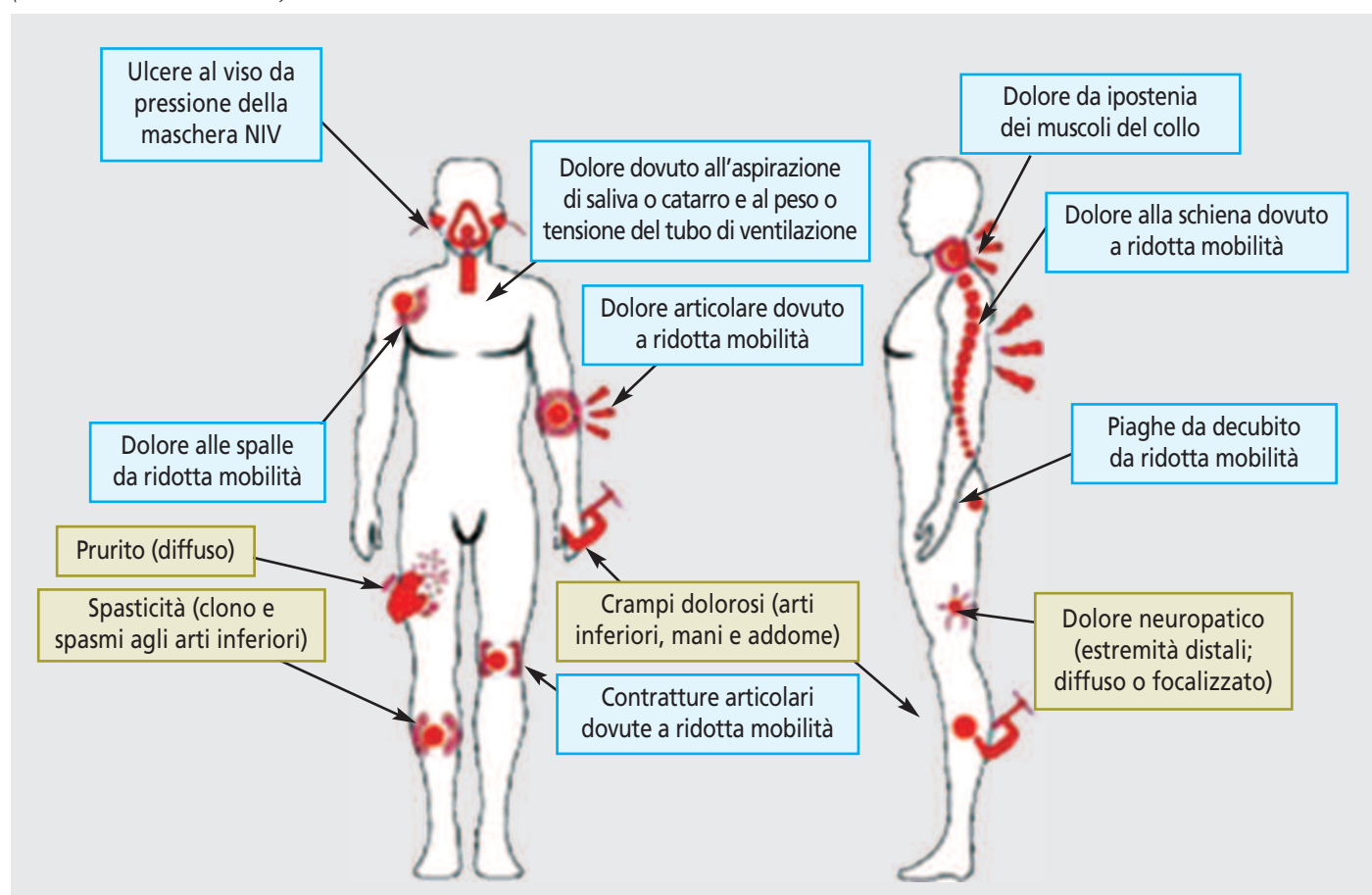
In particolare, il dolore si correla con la scarsa qualità di vita dei pazienti e aumenta la possibilità di depressione del tono dell'umore. Nei pazienti che presentano una sintomatologia dolorosa è quindi necessario ridurre l'intensità del dolore e possibilmente evitare che diventi cronico. Nelle fasi avanzate della malattia il dolore rappresenta uno dei sintomi che indica il deterioramento della malattia, generalmente ha un'intensità maggiore e potrebbe richiedere l'utilizzo di farmaci sedativi e analgesici (3).

Ad oggi non esistono Linee Guida per il trattamento del dolore nei pazienti con SLA. Tuttavia i farmaci più utilizzati per il dolore neuropatico in questi pazienti sono il gabapentin, il pregabalin e l'amitriptilina. I FANS (antinfiammatori non steroidei) e il paracetamolo vengono invece maggiormente impiegati nel dolore secondario, accanto ai trattamenti non farmacologici e alla fisioterapia (3).

Il dolore nelle malattie neurodegenerative: un sintomo spesso misconosciuto

Figura 2. Tipologie di dolore nella SLA.

La maggioranza dei dolori riportati sono di origine secondaria (principalmente nocicettivi; sfondo azzurro) ma ci sono alcune evidenze di dolore di origine primaria (sfondo verde), quali dolore neuropatico, spasticità, crampi. NIV = Not-Invasive Ventilation (da: Chiò A. 2017; mod.).



Il dolore nella demenza

La demenza è una malattia neurodegenerativa, dove il sintomo principale è rappresentato dal deficit di memoria. Tuttavia la demenza è comunemente accompagnata anche da disturbi della sfera psichiatrica come l'aggressività, l'agitazione, la depressione, l'apatia, disturbi della condotta alimentare e i disturbi del sonno. Il dolore, in questi pazienti, può essere uno dei fattori

scatenanti i disturbi psichiatrici e i disturbi dell'umore come la depressione.

I dati emersi da alcuni studi, che hanno valutato la prevalenza del dolore nei pazienti affetti da demenza, indicano che circa il 50% dei pazienti presenta dolore con regolarità. La gravità del dolore è direttamente correlata sia con la gravità della demenza sia con il decadimento funzionale e si riscontra più frequentemente nei soggetti con malattia in stadio avanzato che richiedono un'assistenza

domiciliare totale rispetto a quelli che non necessitano di un'assistenza 24 ore su 24 (4).

Nelle fasi avanzate spesso le due forme principali, la demenza di Alzheimer (AD) e la demenza vascolare (VaD), coesistono nello stesso paziente. In questi pazienti il dolore può essere sia di tipo centrale sia neuropatico poiché le lesioni della sostanza bianca provocano un coinvolgimento del sistema del dolore a vari livelli (5).

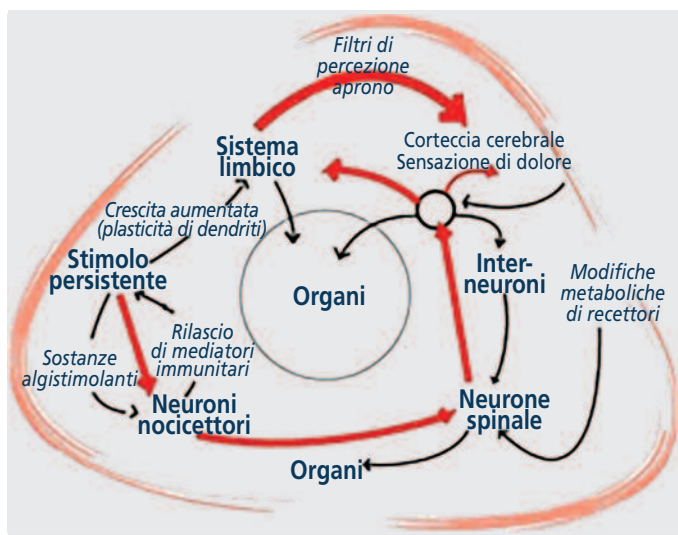
Il dolore acuto e cronico (Fig. 3) è un'entità clinica complessa nel paziente affetto da demenza, sia per quanto riguarda l'individuazione sia per il trattamento farmacologico del sintomo (4). Spesso mancano informazioni attendibili sull'origine neuropatica o muscoloscheletrica del dolore in quanto gli esami neurologici, che potrebbero consentire un'obiettiva identificazione della tipologia specifica, non fanno parte della valutazione clinica di routine dei pazienti con demenza.

Il problema è molto ampio se si prende in considerazione la percentuale di pazienti con demenza avanzata residenti nelle strutture sanitarie, rispetto a quelli curati a domicilio. Uno studio condotto in Scandinavia ha evidenziato come l'utilizzo di analgesici sia notevolmente cresciuto in questa popolazione di pazienti fragili, con potenziale comparsa di effetti collaterali (6).

La maggior parte dei pazienti affetti da demenza sviluppa il sintomo del dolore in relazione sia alla riduzione dell'autonomia motoria sia allo sviluppo di pluripatologie. A fronte di una necessità crescente di individuare e trattare adeguatamente le persone più a rischio, si rende indispensabile la formazione di personale sanitario in grado di utilizzare scale cliniche validate per la valutazione del dolore, al fine di adottare i trattamenti farmacologici più adeguati e possibilmente scelti sulla base di specifiche Linee Guida. Per tale motivo la ricerca è rivolta all'individuazione di test appropriati per il monitoraggio del dolore nella demenza, soprattutto in fase avanzata.

Gli strumenti attualmente disponibili per la valutazione del dolore nei pazienti con demenza derivano dalle raccomandazioni dell'American Geriatric Society e si basano principalmente sul cambiamento dell'espressione facciale, sulla vocalizzazione e sulla verbalizzazione, sui

Figura 3. Meccanismi coinvolti nella patogenesi del dolore cronico.



movimenti del corpo, sul comportamento. Il trigger del dolore, infatti, potrebbe determinare la comparsa di aggressività, diminuzione dell'appetito, insonnia, vagabondaggio afinalistico (4). Il problema principale, tuttavia, è rappresentato dalla difficoltà dell'interpretazione di tali cambiamenti comportamentali rispetto alla causa che li ha provocati, poiché se da un lato il dolore può agire da fattore scatenante, dall'altro è necessario considerare che cambiamenti dell'umore e delle necessità primarie quali l'alimentazione e il sonno sono tipici della demenza. Inoltre in letteratura sono reperibili pochi strumenti che permettano sia di indagare la presenza sia di misurare l'intensità del dolore.

Vari trial clinici hanno valutato differenti categorie di farmaci per il trattamento del dolore nel paziente con demenza. Il paracetamolo è sicuramente il farmaco antidolorifico di prima linea nel trattamento del dolore nei pazienti con AD. Chibnall et al. (7) hanno condotto uno studio randomizzato in doppio cieco con cross-over, controllato verso placebo, in pazienti con demenza di grado moderato-severo. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione di paracetamolo, alla dose di 1 grammo ogni 8 ore per 4 settimane, migliorava significativamente,

Il dolore nelle malattie neurodegenerative: un sintomo spesso misconosciuto

rispetto al placebo, le attività di interazione con gli operatori sanitari, valutate applicando il Dementia Care Mapping. Tuttavia non è stato osservato alcun miglioramento sull'agitazione, né una riduzione dell'utilizzo dei farmaci antipsicotici. Inoltre, dal momento che questo studio non ha utilizzato uno strumento valido per misurare il dolore, i risultati circa l'efficacia del paracetamolo nella riduzione del dolore sono di difficile interpretazione.

Altri studi clinici, non controllati verso placebo, hanno testato l'efficacia di farmaci quali morfina, ossicodone, lidocaina e pregabalin in pazienti con demenza avanzata, producendo risultati contrastanti. Infine uno studio svedese, con disegno randomizzato in doppio-cieco, controllato verso placebo, ha testato per un periodo di 6 mesi la supplementazione di vitamina D a vari dosaggi in pazienti con demenza, ottenendo risultati che non hanno evidenziato una reale efficacia sul controllo del dolore (8).

Il dolore nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi

Nella MP il dolore può essere il sintomo d'esordio dei sintomi non motori della malattia e può essere erroneamente interpretato come di altra natura.

Il dolore è stato da subito riconosciuto come un sintomo caratteristico della MP. Nelle descrizioni storiche è stato osservato che il dolore è in genere di origine muscolo-scheletrica o reumatica e che spesso precede la comparsa dei segni cardinali della malattia. Nel tempo si è poi chiarito che il dolore ha cause variabili e non è un evento raro nei pazienti.

Le sensazioni dolorose vengono generalmente classificate, secondo lo schema di Ford, in 5 differenti categorie: il dolore muscolo-scheletrico, il dolore radicolare-neuropatico, il dolore associato alla distonia, il dolore centrale o primario e una sensazione sgradevole legata all'acatisia (9) (Tab. I).

Molti studi clinici hanno affrontato questo argomento in modo più sistematico e hanno permesso di determinare una prevalenza variabile dal 38% fino al 50%.

Una recente meta-analisi ha identificato solo 8 studi rispondenti ai criteri QUADAS (Quality Assessment of

Diagnostic Accuracy Studies), specificatamente studiati per valutare la qualità metodologica degli studi di prevalenza. In questi studi la prevalenza del dolore variava dal 40% all'85%, con una prevalenza media del 67%. La localizzazione più frequente era agli arti inferiori, quasi la metà di tutti i pazienti con MD riferiva un dolore di tipo muscoloscheletrico (46,4%), nel 19,6% dei pazienti il dolore era associato a distonia e nel 9% dei casi era di tipo neuropatico periferico. Infine nel 5,6% dei pazienti è stato identificato un dolore neuropatico centrale (10).

Un'analisi retrospettiva, condotta su 100 casi clinici consecutivi di atrofia multi-sistemica (MSA), ha evidenziato che il 47% dei pazienti presentava dolore; nel 64% dei casi è stata posta diagnosi di dolore reumatico (comprendente cause muscolo-scheletriche, articolari e nevritiche), nel 28% di forme primitive sensoriali (sensazioni di freddo, bruciore o parestesie), nel 21% di distonia e nel 19% di una forma mista (11).

Il dolore e altri disturbi somatosensoriali come formicolio, bruciore, sensazione di caldo o freddo, si localizzano generalmente a uno o più arti, tipicamente omolateralmente all'emicorpo in cui sono più accentuati i sintomi motori. Infatti la sensazione dolorosa può associarsi a un incremento della contrazione muscolare come nella distonia dolorosa o nel crampo. Tuttavia il dolore e gli altri disturbi sensitivi come le parestesie possono anche precedere l'esordio dei sintomi motori e rientrare in un inquadramento diagnostico errato.

La diagnosi e il trattamento del dolore sono un punto critico e necessario nella gestione del paziente parkinsoniano, non solo per alleviare la loro sofferenza e l'alterazione della qualità di vita che ne consegue, ma anche perché il dolore cronicamente presente può causare una riduzione delle capacità motorie e accentuare una diminuzione della mobilità già presente (12).

Il primo compito del medico è capire quando il dolore lamentato è collegato alla MP o rappresenta una condizione medica senza rapporti che comunque richiede altre valutazioni. Un approccio utile può essere prendere in considerazione l'eventuale relazione della sintomatologia dolorosa con tremore, rigidità e acinesia che sono i

Tabella I. *Classificazione del dolore correlato alla MP secondo Ford (da: Ford B. 2010; mod.).*

Categoria	Caratteristiche
Muscoloscheletrico	Dolore dei muscoli e/o articolazioni, infiammazione, deformità ossee, ridotta mobilità articolare e postura anomala. Associato con rigidità muscolare, può migliorare con il trattamento con levodopa.
Distonico	Associato con posture anomale e può migliorare con il trattamento con levodopa.
Neuropatico/radicolare	Dolore neuropatico periferico: limitato al territorio di distribuzione del nervo lesionato o alle radici nervose.
Centrale o primario	Dolore neuropatico non limitato al territorio di distribuzione del nervo lesionato. Può migliorare con la somministrazione di levodopa. Può presentare caratteristiche autonome, con sensazioni viscerali. Non è associato a rigidità, distonia, lesioni muscoloscheletriche o strutturali.
Acatisia	Sensazione soggettiva di irrequietezza continua e incapacità di rimanere fermi.

sintomi cardinali della malattia, ma anche con la distonia e l'acatisia che si verificano spesso nei pazienti. Inoltre è importante notare se i farmaci antiparkinsoniani inducono, accentuano o alleviano il dolore, attraverso una valutazione attenta del "timing" del dolore, possibile con una anamnesi approfondita, diari clinici compilati dal paziente e osservazioni cliniche prolungate. L'aggiustamento terapeutico dei farmaci dopaminergici migliora, allevia o risolve la sintomatologia dolorosa quando questa è dovuta alla rigidità parkinsoniana, distonia, acatisia e in alcuni casi di dolore centrale (13). Dopo aver tentato con agenti dopaminergici, nella gestione del dolore neuropatico centrale e periferico vengono raccomandate le terapie con agenti antidepressivi triciclici, come l'amitriptilina e la duloxetina, gli antiepilettici gabapentin e pregabalin e gli analgesici convenzionali, riservando gli anestetici come il tramadolo e gli oppiacei alle linee successive di terapia, a causa della minor maneggevolezza e maggior rischio di sviluppare dipendenza (14). Recentemente, inoltre, tra i trattamenti di prima linea del dolore neuropatico, sono stati inseriti anche alcuni integratori come l'acido alfa-lipoico, l'L-acetil-carnitina e la vitamina B12, ritenuti dei validi trattamenti complementari e sinergici alla

terapia farmacologica (15).

Attualmente non è disponibile alcuno studio specifico nel trattamento del dolore nella MP; inoltre molti studi clinici tendono ancora a non distinguere tra le diverse tipologie di dolore, impedendo di fatto la corretta identificazione del meccanismo patogenetico e di conseguenza la scelta del trattamento più appropriato, a seconda che il dolore sia muscoloscheletrico, distonico o neuropatico.

La valutazione del dolore, nei pazienti con MP, veniva generalmente effettuata sulla base all'esperienza personale del clinico ed eventualmente mediante la somministrazione di questionari non specifici. Solo recentemente è stato pubblicato il *King's Parkinson's Disease Pain Scale* (KPPS), uno strumento specifico per la valutazione del dolore nel paziente con Parkinson (16). Sebbene la sua applicazione sia piuttosto impegnativa per la pratica clinica di routine, l'impiego di questo strumento consentirà, in futuro, di approfondire la specifica problematica del dolore nei pazienti con MP.

Nel caso in cui il dolore non venga considerato collegato al quadro clinico della malattia è opportuno continuare gli accertamenti diagnostici e approfondire il problema indagando altre possibili cause.

Conclusioni

Nonostante vi sia una scarsa attenzione, da parte dei medici, nei confronti della componente “dolore” rispetto alla sintomatologia tipica delle diverse patologie neurodegenerative, il dolore può costituire uno dei principali sintomi debilitanti e una modalità per esprimere il disagio soggettivo e la sofferenza di questi pazienti.

Nei pazienti con SLA il dolore si associa a una scarsa qualità di vita, con una significativa incidenza, in circa il 30% dei pazienti, della comparsa di depressione del tono dell'umore. Vista la natura multifattoriale del dolore nei pazienti affetti da SLA sono stati suggeriti differenti trattamenti farmacologici: dai FANS ai farmaci per il trattamento del dolore neuropatico, fino agli oppiacei, con conseguente rischio di depressione respiratoria, nei casi di dolore resistente ai precedenti trattamenti.

Anche nella malattia di Alzheimer il dolore non è di secondaria importanza e merita la giusta considerazione. La gestione del dolore rappresenta un serio problema nei pazienti con demenza in fase avanzata, soprattutto residenti in strutture sanitarie. In questo scenario sono tuttora carenti gli strumenti di valutazione dell'intensità e di monitoraggio del dolore, così come la disponibilità di personale adeguatamente addestrato a riconoscere il sintomo. Sintomi quali agitazione, vocalizzazione, inappetenza potrebbero infatti essere interpretati come caratteristici della demenza e non considerati, invece, come espressione clinica del dolore.

Nei pazienti con MP il dolore è diventato un elemento importante da considerare nella pratica clinica, dal momento che potrebbe essere uno dei sintomi di esordio legato alla rigidità, mentre nelle fasi conclamate potrebbe essere associato alle complicanze della terapia dopaminergica, concorrendo al peggioramento della compromissione generale del paziente.

Dai dati della letteratura emerge la carenza di strumenti di valutazione standardizzati per la gestione del dolore nei pazienti con malattie neurodegenerative in fase avanzata.

Nella procedura standard di valutazione delle malattie neurodegenerative andrebbe sempre incluso il contributo della sintomatologia dolorosa al carico globale della malattia, allo scopo di identificare il trattamento ottimale. Il dolore, infatti, potrebbe peggiorare la qualità di vita e comportare un cambiamento delle abitudini comportamentali di questi pazienti che, se non correttamente inquadrato da un punto di vista clinico, potrebbero comportare l'adozione di trattamenti farmacologici non finalizzati al contenimento del dolore stesso.

La scelta terapeutica sulla gestione a breve e lungo termine del dolore, nel paziente con malattia neurodegenerativa, deve necessariamente essere calibrata anche in base alle comorbidità presenti e alle condizioni generali del paziente. I farmaci che hanno dimostrato una loro efficacia clinica, in questa tipologia di pazienti, sono i farmaci antiepilettici (gabapentin e pregabalin), gli antidepressivi (amitriptilina e duloxetina) e alcuni integratori quali l'acido alfa-lipoico, l'acetil-L-carnitina e la vitamina B12.

Bibliografia

1. World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and in the future (disponibile online <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>)
2. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377:942–955.
3. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2017;16:144–157.
4. Corbett A, Husebo BS, Malcangio M et al. Assessment and treatment of pain in people with dementia. *Nat Rev Neurol* 2012;8:264–274.
5. Husebo B, Achterberg W, Flo E. Identifying and managing pain in people with Alzheimer's disease and other types of dementia: a systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:481–497.
6. Haasum Y, Fastbom J, Fratiglioni L, Kareholt, Johnell K. Pain treatment in elderly persons with and without dementia: a population-based study of institutionalized and home-dwelling elderly. *Drugs Aging* 2011;28:283–293.
7. Chibnall JT, Tait RC, Harman B, Luebbert RA. Effect of acetaminophen on behavior, well-being, and psychotropic medication use in nursing home residents with moderate-to-severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1921–1929.
8. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Vitamin D supplementation has no major effect on pain or pain behavior in bedridden geriatric patients with advanced dementia. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:316–321.
9. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010;25(S1):S98–S103.
10. Broen MPG, Braaksma MM, Patijn J, Weber WJW. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Movement Disorders* 2012;27(4):480–484.
11. Tison F, Wenning GK, Volonté MA et al. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 1996;243:153–156.
12. Quinn NP, Koller WC, Lang AE et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366–1369.
13. Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2156–2157.
14. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010;17(9):1113–1123.
15. Watson J, Dyck P. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clin Proc* 2015;90(7):940–951.
16. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Movement Disorders* 2015;30(12):1623–1631.

Controllo prolungato di malattia in corso di terapia con Vinflunina in paziente con carcinoma uroteliale metastatico

Introduzione

Il carcinoma della vescica rappresenta la nona neoplasia più frequente nel mondo e la forma più frequente di tumore del tratto genito-urinario dopo il carcinoma prostatico. In Italia occupa il 4° posto in termini di incidenza nel sesso maschile, mentre fra le donne risulta all'11° posto, con un'incidenza stabile nell'ultimo decennio e una mortalità in progressiva riduzione (1). In considerazione dell'elevata chemio-sensibilità di questo tumore, la chemioterapia sistemica rappresenta il trattamento elettivo nei pazienti con malattia avanzata o metastatica. In particolare, combinazioni a base di cisplatino sono associate a un OS (Overall Survival) mediana compresa tra 12 e 15 mesi, mentre le doppiette con carboplatino si associano a tassi di OS mediana minori (9 mesi) (2-5). Nonostante i tassi di risposta raggiunti con regimi a base di cispla-

tino siano compresi tra il 40% e il 60%, la gran parte dei pazienti va incontro a una progressione di malattia a circa 8 mesi dalla prima linea di chemioterapia. In Europa l'unico farmaco registrato per il trattamento dei pazienti con malattia metastatica a fallimento di una precedente terapia con platino è Vinflunina. Un recente studio epidemiologico condotto in Europa (6) che ha coinvolto Paesi quali Italia, Francia e Spagna per un totale di 213 pazienti, ha evidenziato come circa l'80% dei pazienti pretrattati con platino, nel setting perioperatorio o nella malattia avanzata, riceva a progressione un secondo regime chemioterapico. In particolare, per la seconda linea metastatica la scelta è stata principalmente di agenti singoli e tra questi il più frequentemente utilizzato era Vinflunina. Come noto il peggioramento della funzionalità renale dopo una prima linea a base di platino,

Tabella I. Studi osservazionali con Vinflunina nel carcinoma uroteliale.

Studio	N. pazienti	N. cicli mediano (range)	ORR (CR) %	DCR (ORR+SD) %	mPFS mesi (IC 95%)	mOS mesi (IC 95%)	Neutropenia G3/4 %	Neutropenia febbrile G3/4 %	Anemia G3/4 %	Stipsi G3/4 %	Astenia G3/4 %
Fase III Bellmunt (10,11)	253 (VFL+BSC)	3,2 (0,3-22)	8,6	41,1	3,0 (2,1-4,0)	6,9 (5,7-8,0)	50,0	6,0	19,1	16,0	19,3
Castellano, 2014 (12)	102	4,0 (1-18)	24,5 (2,0)	65,7	3,9 (2,3-5,5)	10,0 (7,3-12,8)	12,8	-	-	5,9	-
Medioni, 2016 (13)	134	5,0 (1-23)	22,4 (5,2)	50,7	4,2 (2,8-4,8)	8,2 (6,5-9,4)	17,2	3,0	19,0	8,2	20,9
Hussain, 2017 (14)	49	5,0 (media) (1-18)	29,0	50,0	n.r.	9,3 (7,0-13,1)	2,0	4,0	4,0	8,0	6,0
Retz, 2015 (15)	77	4,7 (media)	23,4 (5,2)	53,2	n.r.	7,7 (4,1-10,4)	1,3	1,3	6,5	5,2	1,3
Pistamaltzian, 2016 (16)	55	4,0 (1-16)	15,0 (3,0)	56,0	6,2 (4,4-8,8)	11,9 (7,4-21)	8,0	2 episodi	2,0	6,0	8,0
Holmsten, 2016 (17)	80 (ECOG 0-1)	4,0 (1-18)	29,0 (2,0)	64,0	2,8 (0,7-34,3)	7 (0,3-39,7)	24,0	13,0	33,0	25,0	30,0
Facchini, 2016 (18)	41	n.r.	12,0	33,0	2,2	11,8 (II linea) 5,6 (III-IV linea)	19,0	5,0	5,0	2,0	2,0
Passalacqua, 2016 (19)	217	4,0	13,0 (3,0)	41,0	3,2 (2,6-3,7)	8,1 (6,3-8,9)	9,0	-	-	5,0	7,0

VFL: Vinflunina; ORR: risposte globali; CR: risposte complete; DCR: controllo di malattia; SD: malattia stabile; mPFS: sopravvivenza mediana libera da progressione; mOS sopravvivenza mediana; n.r.: non riportato

lo scarso PS, l'età e le comorbidità sono alla base della difficoltà di trattamento di questi pazienti. È di fatto importante definire, al di là dell'efficacia dimostrata negli studi randomizzati su pazienti selezionati, il reale beneficio di una terapia nella popolazione della pratica clinica (7-9). Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse esperienze condotte retrospettivamente o prospettivamente con Vinflunina nella "clinical practice", che hanno di fatto confermato i risultati dello studio registrativo (10,11), con tassi di risposte variabili dal 14% al 29%, controllo globale di malattia intorno dal 50%, sopravvivenze globali comprese tra 7 e 11,9 mesi (12-19) e un miglior profilo di tossicità (Tab. I).

Il caso clinico che presentiamo riguarda un paziente con recidiva polmonare, linfonodale e ossea di carcinoma uroteliale della vescica, sottoposto a chemioterapia di I linea con carboplatino e gemcitabina, successiva progressione di malattia, che ottiene una prolungata risposta al successivo trattamento con Vinflunina.

Descrizione del caso

Paziente maschio, 71 anni, con anamnesi patologica remota positiva per sarcoidosi polmonare (diagnosticata nel 1978), fibrillazione atriale cronica in terapia con TAO (Terapia Anticoagulante Orale) dal 1992, ipertensione arteriosa in terapia medica dal 2011.

La storia oncologica del paziente inizia a febbraio 2011 quando effettua TURB (Transurethral Resection of the Bladder) con diagnosi di carcinoma uroteliale, G3, in stadio pT1 e successiva chemio-profilassi endovescicale con BCG (Bacillo di Calmette-Guérin).

Giunge all'attenzione dell'oncologo nel luglio 2013 per riscontro radiologico a un RX torace, confermato alla successiva TC torace con mezzo di contrasto (mdc), di neoformazione polmonare al lobo superiore sinistro associata ad adenopatia palpabile in sede sovraclaveare destra e multiple adenopatie mediastiniche con caratteristiche morfologiche sospette per secondarismi.

Viene dunque eseguita a completamento stadiale 18FDG-PET/TC, che conferma il quadro compatibile con metastasi linfonodali, surrenaliche e ossee da verosimile neoplasia polmonare.

Si provvede pertanto a ottenere una diagnosi istologica mediante esecuzione di biopsia della linfadenopatia sovraclaveare destra, che depone per localizzazioni di cellule di carcinoma scarsamente differenziato con aspetti squamoidi compatibili con origine uroteliale.

Chemioterapia di prima linea

Dal 12 luglio 2013 intraprende quindi chemioterapia di I linea con carboplatino e gemcitabina (CBDCA AUC5 giorno 1 e gemcitabina 1.000 mg/m² giorni 1 e 8, ogni 21 giorni) a cui viene associata, previa valutazione odontoiatrica, terapia con acido zoledronico (prima somministrazione praticata il 02 settembre 2013).

La terapia è nel complesso ben tollerata, seppur necessiti di una riduzione del dosaggio al 75% per scarsa tolleranza midollare. Per peggioramento del dolore a livello del rachide cervicale viene rivalutato il quadro con una RMN spinale con mdc, eseguita il 09 agosto 2013, la quale conferma la presenza di localizzazioni secondarie a livello di C7, D6, L3-L4. Il paziente viene quindi sottoposto a trattamento radioterapico palliativo su C5-D1, completato il 29 agosto 2013.

La TC encefalo-torace-addome con mdc, eseguita a ottobre 2013 dopo 3 cicli di trattamento, mostra una risposta parziale a livello delle sedi intratoraciche, del collo e ossee, con miglioramento della sintomatologia algica. La risposta radiologica e clinica viene confermata anche alla successiva rivalutazione TC, eseguita a completamento dei 6 cicli a marzo 2014 e alla luce di ciò si decide di proseguire con chemioterapia di mantenimento con gemcitabina, terminata il 30 Giugno 2014.

Alla successiva TC encefalo-torace-addome con mdc, eseguita a Luglio 2014, si evidenzia una progressione di malattia a livello pleuro-polmonare e mediastinico, cui si associa un deterioramento clinico con decadimento del PS, Performance Status, (ECOG score 1).

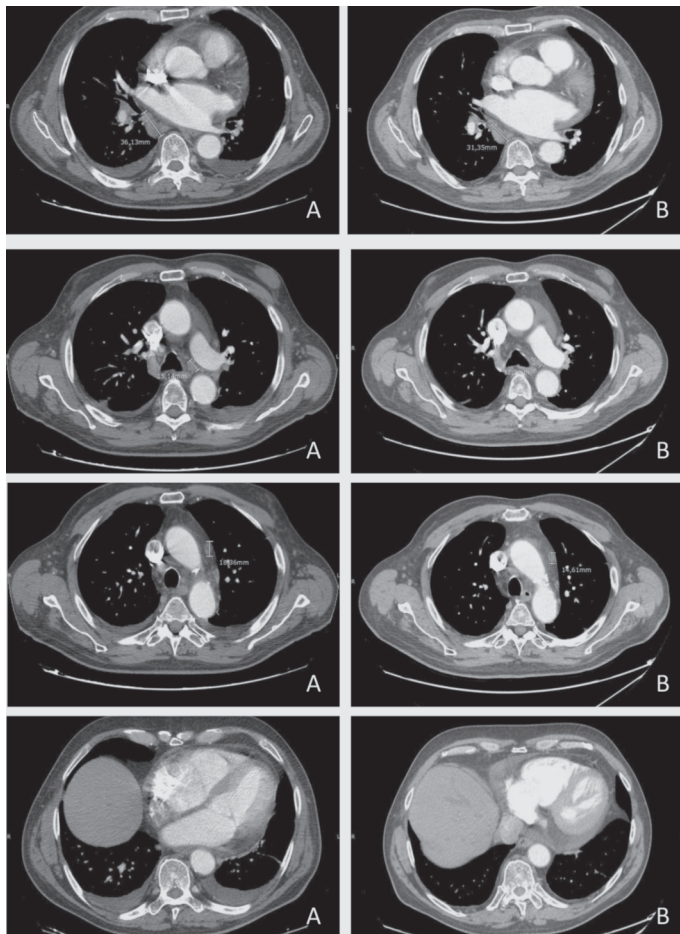
Si programma pertanto chemioterapia di II linea con Vinflunina per malattia metastatica non responsiva al recente trattamento a base di platino.

Chemioterapia con Vinflunina

Il paziente inizia il trattamento a luglio 2014. In via cautela-

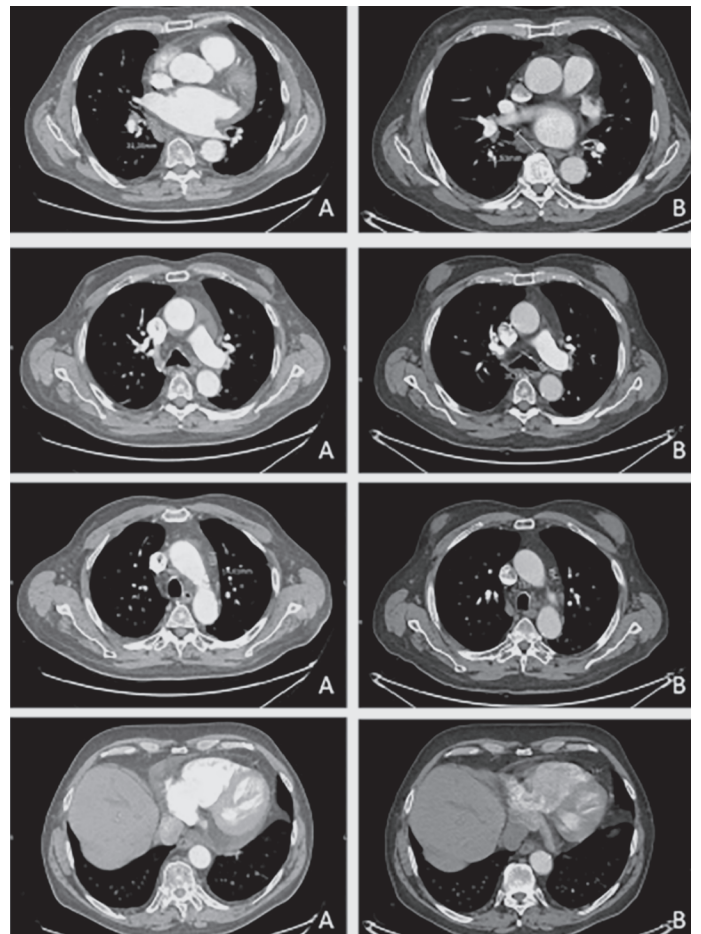
tiva, considerate le comorbidità, le attuali condizioni generali e la sensibilità midollare alla precedente chemioterapia, si opta per un dosaggio di 250 mg/m². Dopo 3 cicli viene effettuata rivalutazione strumentale con TC torace-addome con mdc (ottobre 2014, Fig. 1), che evidenzia un completo riassorbimento del versamento pleurico bilaterale e una lieve riduzione dimensionale delle note adenopatie sostitutive

Figura 1. Confronto tra TC torace-addome completo con mdc basale di luglio 2014 (2/A) e prima rivalutazione (2/B) con TC torace-addome completo con mdc di ottobre 2014 (dopo 3 cicli di chemioterapia con Vinflunina), che evidenzia una risposta parziale di malattia a livello linfonodale e un riassorbimento del versamento pleurico bilaterale.



a livello mediastinico. Il paziente non lamenta particolari tossicità e gli esami emato-chimici sono nei limiti di norma. Prosegue dunque il trattamento con Vinflunina per ulteriori 4 cicli, al termine dei quali esegue una ristadiatione con TC torace-addome (febbraio 2015) che mostra ancora un quadro di stabilità di malattia che si conferma anche alle successive rivalutazioni eseguite rispettivamente a luglio

Figura 2. Confronto tra TC torace-addome completo con mdc basale di ottobre 2014 (3/A) e rivalutazione (3/B) con TC torace-addome completo con mdc di novembre 2015 (dopo 21 cicli di chemioterapia con Vinflunina), che evidenzia un mantenimento della risposta parziale di malattia a livello linfonodale ottenuta dopo i primi 3 cicli di trattamento.



e novembre 2015. Il trattamento continua ad essere ottimamente tollerato senza tossicità di rilievo, eccetto che per episodi di stomatite G1, trattati con terapia sintomatica ottenendo completo beneficio e miglioramento del performance status (ECOG score 0).

In considerazione della durata del trattamento con Vinflunina (15 mesi complessivi), vista la persistente stabilità di malattia e soprattutto accogliendo la volontà del paziente, si decide di sospendere il trattamento dopo 21 somministrazioni (ultima il 18 novembre 2015, Fig. 2).

Si prevede una successiva rivalutazione di malattia a circa 4 mesi con TC collo-torace-addome con mdc eseguita a marzo 2016, in cui si segnala la comparsa di almeno una localizzazione epatica di malattia associata a un sovertimento completo del surrene sinistro, che raggiunge dimensioni di 6x5,5 cm con aspetti di colliquazione intralesionale.

Si decide dunque di riprendere la chemioterapia con Vinflunina con lo stesso dosaggio, ottenendo tuttavia scarso beneficio per riscontro di progressione epatica e surrenalica alla TC di rivalutazione eseguita dopo 4 somministrazioni associate, peraltro, a ulteriore decadimento delle condizioni generali (PS ECOG score 2-3).

Si decide di perseguire un trattamento di III linea con Paclitaxel 75 mg/m² somministrato settimanalmente (da giugno a settembre 2016), con scarsa tolleranza midollare per episodi ricorrenti di neutropenia G3/4 e ulteriore scadimento del performance status. Il paziente sospende pertanto il trattamento chemioterapico e si avvia alla terapia di supporto, con l'attivazione del percorso di cure palliative domiciliari (Fig. 3).

Discussione

Il particolare interesse per questo caso clinico deriva dalla prolungata stabilità di malattia (19 mesi) in corso di trattamento con Vinflunina in un paziente con carcinoma vescicale metastatico in progressione dopo una terapia di combinazione a base di platino. La malattia ha dimostrato, fin dall'inizio, una chemiosensibilità precoce, con lo sviluppo di una risposta radiologica parziale già dopo i primi 3 cicli di trattamento di I linea a base di platino, che ha permesso un controllo di malattia pari a circa 10 mesi, seguito da un rapido decadimento clinico associato

a progressione radiologica di malattia polistazionaria.

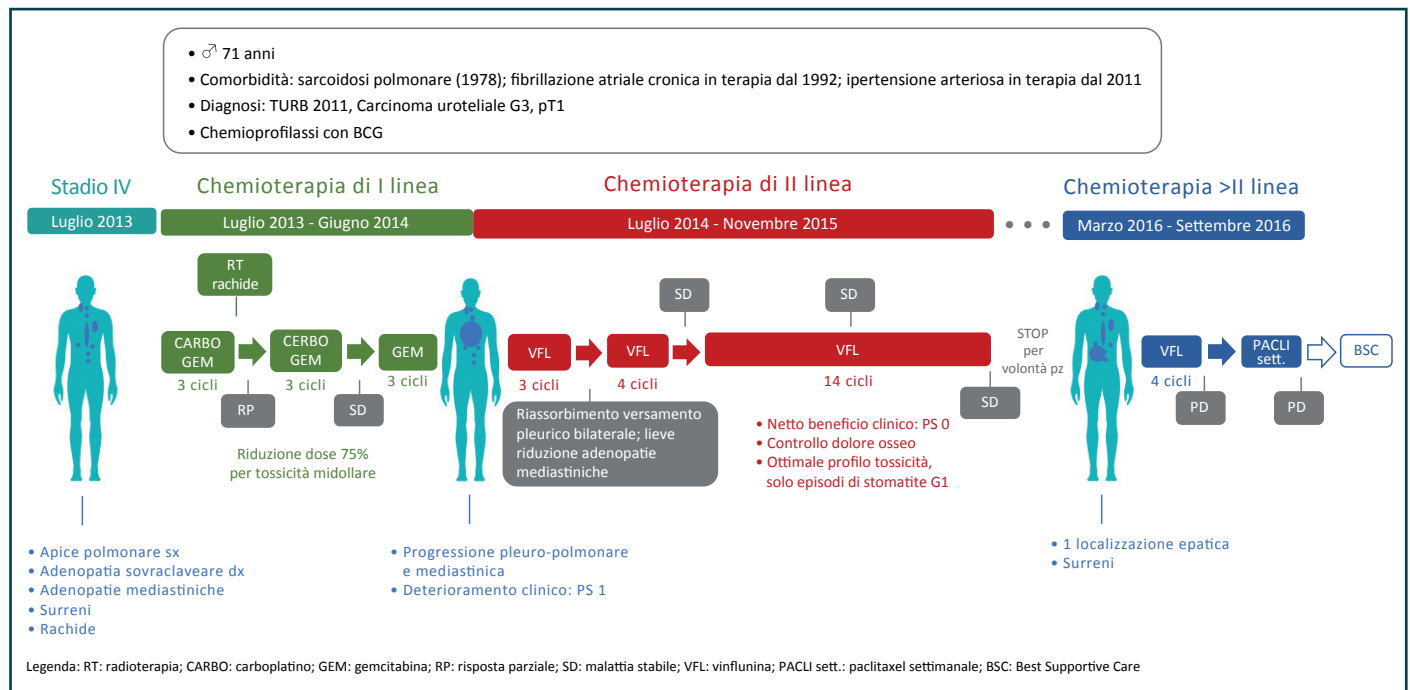
Il successivo trattamento con Vinflunina ha portato a una rapida risposta radiologica associata a un netto beneficio clinico con miglioramento del *performance status* e controllo della sintomatologia dolorosa ossea, mantenendo la malattia stabile, con un profilo di tossicità ottimale che ne ha permesso la prosecuzione nel tempo fino alla sospensione, per volontà del paziente, dopo 21 somministrazioni.

Nello studio di fase III (10,11), che ha permesso la registrazione di Vinflunina in Europa per il trattamento standard del carcinoma uroteliale metastatico a fallimento di un precedente trattamento con platino, i dati dimostrano un buon controllo della malattia (DCR, Disease Control Rate, del 41%), seppure limitato nel tempo (la PFS, Progression Free Survival, mediana non superava i 3 mesi) (10); il nostro caso mostra invece come, per alcuni pazienti, il vantaggio derivante da Vinflunina possa essere davvero significativo, risultando in linea con alcune esperienze di "clinical practice" (12-19) recentemente pubblicate, in cui si sono osservate sopravvivenze mediane superiori a quella riportata nello studio di Bellmunt (10,11).

Un aspetto interessante da sottolineare è il rapido deterioramento del performance status e la rapida evoluzione della malattia alla sospensione del trattamento con Vinflunina: nonostante il tentativo di ripresa del farmaco dopo 3 mesi di interruzione e la ricerca di un'ulteriore opzione chemioterapica (taxani), la progressione della patologia neoplastica è stata inarrestabile.

Inoltre merita un'osservazione il beneficio in sopravvivenza globale, in assenza tra l'altro di tossicità di rilievo, che rappresenta l'endpoint di un trattamento chemioterapico palliativo, specie dopo fallimento di una precedente I linea terapeutica e in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, quali il PS 1 e localizzazione anche viscerale (polmone) della malattia: i 27 mesi di OS (Overall Survival) del nostro caso si avvicinano al limite superiore degli intervalli di confidenza registrati nelle esperienze osservazionali pubblicate recentemente nei vari Centri Europei, dove le mediane di sopravvivenza sono comprese tra i 7 e i 12 mesi (12-19), confermandosi ancora una volta superiori a quella dello studio registrativo di Bellmunt (OS mediana 6,9 mesi) (10,11).

Figura 3. Schematizzazione del caso clinico e del trattamento effettuato sul paziente.



È interessante infine notare come in queste esperienze di pratica clinica, così come in quella da noi presentata, il profilo di tossicità del farmaco risulti migliore, verosimilmente a seguito di una capacità sempre maggiore, da parte dei clinici, di gestione dei possibili effetti collaterali del farmaco (ad esempio terapia catarattica appropriata in caso di stipsi) e a un'accurata modulazione dei dosaggi del farmaco in base alle caratteristiche del paziente.

Numerosi sono gli studi in corso nei diversi setting di terapia con inibitori dei checkpoint immunitari, in particolare farmaci anti-PD1 (Pembrolizumab, Nivolumab) e anti-PDL1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab). Pembrolizumab ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza rispetto alla chemioterapia standard in seconda li-

nea metastatica (10,3 vs 7,4 mesi), con circa il 20% di risposte prolungate oltre i 12 mesi (20). È verosimile che i risultati di questi studi modifichino lo scenario terapeutico dei pazienti con carcinoma uroteliale, in particolare per coloro il cui tumore presenta un'elevata espressione di PD-L1. Sembrerebbero essere questi, infatti, i pazienti che traggono il maggior beneficio dall'immunoterapia, pur rappresentando solo una piccola fetta della popolazione target.

Il nostro caso clinico vuole sottolineare il beneficio, in termini di risposta precoce e di controllo della malattia nel tempo, che la chemioterapia standard con Vinflunina può offrire ai pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione da platino.

Bibliografia

1. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf.
2. Bamias A, Tiliakos I, Karali MD, Dimopoulos MA. Systemic

chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 2006;17(4):553-561.

3. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS et al. Cisplatin, methotrexa-

- te, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 1985; 3(11):1463-1470.
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(10):1107-1113.
 - De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(2):191-199.
 - Houédé N, Locker G, Lucas C et al. Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2016;16(1):752.
 - <https://www.ispor.org/news/articles/oct07/rld.asp>
 - Fiminska Z. Real World Evidence: Maximize Benefits to Healthcare. Eye for Pharma. Feb. 26, 2015, accessed at: <http://social.eyeforpharma.com/market-access/real-world-evidencemaximize-benefits-healthcare>.
 - Roche et al. Respiratory Effectiveness Group. Volume 1, No. 10, e29-e30 (2013).
 - Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27 (27):4454-4461.
 - Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24(6):1466-1472.
 - Castellano D, Puente J, de Velasco G et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC cancer* 2014;14:779.
 - Medioni J, Di Palma M, Guillot A, Spaeth D, Theodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC cancer* 2016;16:217.
 - Hussain SA, Ansari J, Huddart R et al. VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: a retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. *International Journal of Oncology* 2017;50(3):768-772.
 - Retz M, de Geeter P, Goebell PJ, Matz U, de Schultz W, Heggele A. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC cancer* 2015; 15:455.
 - Pistamaltzian N, Tzannis K, Pissanidou V et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anti-cancer Drugs* 2016;27(1):48-53.
 - Holmsten K, Dohn L, Jensen NV et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncology letters* 2016;12(2):1293-1300.
 - Facchini G, Della Pepa C, Cavaliere C et al. From clinical trials to the front line: Vinflunine for treatment of urothelial cell carcinoma at the national cancer Institute of Naples. *Frontiers in Pharmacology* 2016;7:110.
 - Passalacqua R, Lazzarelli S, Tambaro R, De Giorgi U, Bernardo A. Vinflunine (VFL) in patients (pts) with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (mTCCU): Clinical outcome and prognostic factors in a nationwide, real-life setting (MOVIE trial). 2016 ASCO Annual Meeting 2016.
 - Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(11):1015-1026.

Studio clinico circa l'impiego di: disodio clodronato (200 mg fl i.m.), glucosamina solfato (400 mg fl i.m.), colecalciferolo (25.000 U.I. flaconcini orali), condroitinsolfato sodico (800 mg bustine) e calcio carbonato (1 g cpr) secondo un protocollo terapeutico avanzato su 1.000 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche, algodistrofiche e traumatiche osteo-articolari

Materiali e metodi

Dal gennaio 2015 al gennaio 2017, presso la ASL3 Genovese, la ASL4 Chiavarese, la sede INAIL di Chiavari, l'Istituto "Chirotherpic" di Rapallo e la Clinica "Villa Ravenna" a Chiavari è stato condotto uno studio policentrico circa l'impiego di disodio clodronato (200 mg fl i.m.), di glucosamina solfato (400 mg fl i.m.), di colecalciferolo (25.000 U.I. flaconcini orali), condroitinsolfato sodico (800 mg bustine) e calcio carbonato (1 g cpr) secondo un protocollo terapeutico avanzato su 1.000 pazienti affetti da patologie degenerative, osteoporotiche, algodistrofiche e traumatiche osteo-articolari. Venivano reclutati 350 pazienti affetti da osteoporosi diffusa, 200 pazienti affetti da spondiloartrosi diffusa, 100 pazienti affetti da gonartrosi, 100 pazienti affetti da coxartrosi, 50 pazienti affetti da artrosi alla spalla, 150 pazienti affetti da fratture di diversi segmenti scheletrici (30 fratture di polso + 30 fratture di gamba, 30 fratture di piatto tibiale + 30 fratture di piede + 10 fratture di anca + 10 fratture di gomito + 10 fratture vertebrali), 50 pazienti affetti da algodistrofia post-traumatica del ginocchio (10), della spalla (10), della caviglia (20) e del piede (10).

Si tenga presente che tutti i pazienti affetti da artrosi presentavano note osteoporotiche.

Tutti i pazienti sono stati trattati con il seguente protocollo terapeutico d'attacco della durata di 3 mesi:

- 1 fl glucosamina solfato + 1 fl disodio clodronato (nella stessa siringa da 10 cc) a giorni alterni x 30 giorni;
- poi: pausa di 1 mese;
- poi: 1 fl glucosamina solfato + 1 fl disodio clodronato (nella stessa siringa da 10 cc) a giorni alterni x 30 giorni.

Durante la pausa di 1 mese, relativamente alla cura con glucosamina solfato e disodio clodronato, tutti i pazienti assumevano:

- 1 cpr di condroitin solfato sodico + 1 cpr calcio carbonato alla mattina dopo colazione x 1 mese;
- 1 flaconcino di colecalciferolo alla settimana dopo pranzo x 1 mese.

Dopo i 3 mesi di cure tutti i pazienti osservavano una pausa di 1 mese, dopodiché praticavano il seguente protocollo di mantenimento della durata di 1 anno:

- 1 fl glucosamina solfato + 1 fl disodio clodronato (nella stessa siringa da 10 cc) a giorni alterni x 30 giorni;
- poi: pausa di 3 mesi;
- poi: 1 fl glucosamina solfato + 1 fl disodio clodronato (nella stessa siringa da 10 cc) a giorni alterni x 30 giorni;
- poi: pausa di 3 mesi;
- poi: 1 fl glucosamina solfato + 1 fl disodio clodronato (nella stessa siringa da 10 cc) a giorni alterni x 30 giorni;
- poi: pausa di 3 mesi.

Durante le pause di 3 mesi, relativamente alla cura con glucosamina solfato e disodio clodronato, tutti i pazienti assumevano:

- 1 cpr condroitinsolfato sodico alla mattina dopo colazione x 3 mesi;
- 1 cpr calcio carbonato ogni 3 giorni alla mattina dopo colazione x 3 mesi;
- 1 flaconcino di colecalciferolo ogni 15 giorni dopo pranzo x 3 mesi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un primo controllo a 3 mesi, a un secondo controllo a 6 mesi, a un terzo controllo a 9 mesi e a un quarto controllo a 12 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico.

Risultati

I risultati sono molto buoni. Dopo 3 mesi dall'inizio del protocollo terapeutico d'attacco in tutti i pazienti affetti da osteoporosi diffusa, gonartrosi, coxartrosi, artrosi della spalla e da algodistrofia sono stati apprezzati un'importante riduzione della sintomatologia dolorosa (scala di VAS da una media iniziale da 7 a 10 a una media dopo 3 mesi da 5 a 8) e un aumento sensibile dell'articolari ; in tutti i pazienti affetti da fratture   stata evidenziata la formazione di un buon callo osseo. Dopo 6 mesi dall'inizio del protocollo terapeutico d'attacco in tutti i pazienti affetti da osteoporosi diffusa, gonartrosi, coxartrosi, artrosi della spalla e da algodistrofia si sono apprezzati una sensibile riduzione della sintomatologia dolorosa (scala di VAS da una media iniziale da 7 a 10 a una media dopo 6 mesi da 4 a 6) e un discreto aumento dell'articolari ; in tutti i pazienti affetti da fratture   stata evidenziata una buona formazione di callo osseo.

Dopo 9 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico d'attacco si sono apprezzati un discreto miglioramento clinico, radiografico e densitometrico di quasi tutti i pazienti affetti da osteoporosi diffusa (la MOC DEXA femorale/vertebrale, ovvero la Dual-energy X-ray absorptiometry, rispetto a quella effettuata dopo 6 mesi di cura, ha dimostrato un incremento della BMD da una media T-score iniziale tra -3 a -2 a una media di T-score tra -2 e -1,5), e un discreto miglioramento clinico e radiografico in quasi tutti i pazienti affetti da artrosi, fratture e algodistrofia con notevole riduzione della sintomatologia dolorosa, evidente miglioramento dell'articolari , buona formazione di callo osseo, non pi  apprezzabili rime di frattura e buon tenore calcico).

Dopo 12 mesi dall'inizio del suddetto protocollo terapeutico d'attacco si sono apprezzati un netto miglioramento clinico, radiografico e densitometrico di quasi tutti i pazienti affetti da osteoporosi diffusa (la MOC

DEXA femorale/vertebrale ha dimostrato un ulteriore incremento della BMD da una media T-score iniziale tra -3 a -2 a una media di T-score tra -1,5 e -1) e un netto miglioramento clinico e radiografico in quasi tutti i pazienti affetti da artrosi, fratture e da algodistrofia.

Considerazioni

Nel corso del protocollo terapeutico d'attacco e di mantenimento non si sono mai riscontrati effetti collaterali degni di nota, sia con l'impiego del disodio clodronato sia con l'impiego degli altri componenti del protocollo terapeutico e si   appurato che non vi sono controindicazioni all'impiego nei pazienti affetti da diverse patologie (cardiopatici, diabetici, nefropatici, neoplastici) e che non vi sono interazioni con altri farmaci (impiegati dai pazienti in studio per altre loro patologie) facendo rispettare l'assunzione dei farmaci 2 ore prima o 2 ore dopo le cure del protocollo d'attacco e di mantenimento.

Non si sono mai verificati disturbi alla dentizione o a carico dell'osso della mascella e della mandibola di pazienti in corso di cure odontoiatriche, non si sono mai verificati problemi di fratture atipiche, soprattutto a carico del femore.

Conclusioni

L'impiego per via intramuscolare di disodio clodronato, glucosamina solfato in associazione alla terapia orale con condroitinsolfato, calcio carbonato e colecalciferolo,   senz'altro una scelta terapeutica valida, oltrech  per l'artrosi e l'osteoporosi diffusa, anche per l'algodistrofia e le fratture traumatiche, considerando soprattutto il fatto che non sono stati registrati effetti collaterali degni di nota e che non vi sono controindicazioni e interazioni con altri farmaci.

