



Newsletter numero 78 del 01.05.2011

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Evidenze cliniche e meccanismi di base dell'azione del vidagliptin in aggiunta a metformina
- Effetto del trattamento con statine sulla mortalità a breve termine dopo un episodio di polmonite: studio di coorte
- Dalteparina versus eparina non-frazionata in pazienti in condizioni critiche: i risultati dello studio PROTECT (*PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial*)
- Trial in doppio cieco, placebo-controllato con atomoxetina nei bambini con ADHD
- Orlistat in pazienti sovrappeso o obesi in terapia con clozapina o olanzapina: risultati della fase di estensione in aperto di 16 settimane e di entrambe le fasi di un trial randomizzato controllato
- Omalizumab per il trattamento dell'asma nei bambini residenti in quartieri poveri: studio ICATA (*Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma*)
- Correlazione tra la formazione di anticorpi anti-adalimumab e l'attività di malattia o il fallimento terapeutico durante uno studio clinico con follow up a lungo termine
- Oxaliplatino in combinazione con Capecitabina in confronto a fluorouracile e acido folinico come terapia adiuvante per il tumore del colon al III stadio

- Dispositivi medici in evidenza –

- Stent a rilascio di farmaco inglobato in microsfere: microsfere di acido poli-D,L-lattico-co-glicolico (PLGA) integrate nel rivestimento di idrogeli per il rilascio locale e prolungato di agenti antirestenosi
- Uso improprio di dispositivi intravascolari: uno studio prospettico

Evidenze cliniche e meccanismi di base dell'azione del vildagliptin in aggiunta a metformina

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Vildagliptin è un substrato altamente specifico dell'enzima dipeptidil peptidasi-IV (DPP-4): si lega covalentemente al sito catalitico del DPP-4 in una frazione di secondo ed è scisso lentamente in metaboliti inattivi in circa un'ora antagonizzando efficacemente il legame dei substrati endogeni del DPP-4 quali il *glucagone-like peptide-1* (GLP-1) e il *glucose-dependent insulinotropic polipeptide* (GIP). Vildagliptin, quindi, previene la degradazione delle incretine e aumenta i livelli plasmatici delle forme intatte di GLP-1 e GIP; inoltre, a causa della lenta cinetica del legame vildagliptin/DPP-4, gli effetti di quest'ultimo sui livelli di incretine si estendono ben oltre la presenza di quantità rilevabili del farmaco nel plasma.

Molti studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato che vildagliptin (50 mg una o due volte al giorno) è efficace nel ridurre i valori di emoglobina glicata (HbA1c) in maniera statisticamente significativa e clinicamente rilevante, riflettendo gli effetti della diminuzione sia della glicemia a digiuno (FPG) che delle escursioni post-prandiali.

Vildagliptin è efficace sia quando utilizzato in monoterapia, sia quando utilizzato in aggiunta a metformina, tiazolidinedioni (TZD), sulfoniluree e insulina; ma poichè nella maggior parte dei casi vildagliptin è utilizzato come *add-on* ad una terapia con metformina e le informazioni relative ai suoi effetti provengono da studi di associazione, il presente lavoro ha come obiettivo quello di riesaminare le evidenze cliniche e i meccanismi alla base dell'azione del vildagliptin quando aggiunto alla metformina.

Vildagliptin vs metformina

L'efficacia di vildagliptin (50 mg/die in monosomministrazione) aggiunto alla metformina (1500-3000 mg/die per ≥ 3 mesi) è stata per la prima volta dimostrata in un trial clinico multicentrico, randomizzato controllato con placebo della durata di 12 settimane con una estensione di 40 settimane; in questo studio, HbA1c basale media era 7,6% (60 mmol/mol) nel gruppo vildagliptin (n = 42) e 7,8% (62 mmol/mol) nel gruppo placebo (n = 29).

La differenza tra i trattamenti (vildagliptin-placebo) espressa come differenza media aggiustata (AM Δ) dei valori di HbA1c dopo 52 settimane di trattamento è stata di $-1,1 \pm 0,2\%$ ($-12,1 \pm 2,2$ mmol/mol; p < 0.0001). Ciò riflette un'iniziale diminuzione di HbA1c di circa 0,6% (6,6 mmol/mol) nei pazienti che hanno assunto vildagliptin per 12 settimane e un lieve aumento di circa 0,1% (1,1 mmol/mol) nei pazienti trattati con placebo. Durante le 40 settimane di estensione, il controllo glicemico è peggiorato nei pazienti del gruppo placebo [con HbA1c aumentata di 0,0656% (0,72 mmol/mol) al mese], mentre la differenza media di HbA1c nel gruppo vildagliptin non era significativamente diversa da zero [0,0128% (0,14 mmol/mol) al mese].

Dopo 52 settimane di trattamento, la AM Δ della glicemia a digiuno era $-1,1 \pm 0,5$ mmol/l, e della glicemia post prandiale era $-2,4 \pm 0,6$ mmol/l.

Questo miglioramento nel controllo della glicemia può essere attribuito da un lato all'incremento della secrezione insulinica, dall'altro ad una diminuita necessità insulinica risultato dell'aumento della sensibilità all'insulina.

Un altro studio di fase III, più ampio del precedente, della durata di 24 settimane condotto su pazienti in terapia con metformina (≥ 1500 mg/die) con scarso controllo glicemico (HbA1c 7,5-11% [58-97 mmol/mol]), ha valutato gli effetti di vildagliptin (50 mg/die e 50 mg bid) rispetto al placebo in aggiunta alla metformina.

I valori medi di HbA1c erano: 8,3% (67 mmol/mol) nei pazienti destinati a ricevere placebo (n=130) e 8,4% (68 mmol/mol) in entrambi i gruppi di trattamento con vildagliptin (n=143 per ciascuno). Dopo 24 settimane di trattamento, la differenza tra i gruppi (vildagliptin-placebo) nel AM Δ di HbA1c è stata: $-0,7 \pm 0,1\%$ ($-7,7 \pm 1,1$ mmol/mol) con vildagliptin al dosaggio di 50 mg una volta al giorno e $-1,1 \pm 0,1\%$ ($-12,1 \pm 1,1$ mmol/mol) con vildagliptin 50 mg bid.

Si è inoltre vista una diminuzione sostanziale e dose-correlata della glicemia a digiuno (-0,8 mmol/l nel gruppo di trattamento con 50 mg/die e -1,7 mmol/l nel gruppo 50 mg bid).

Entrambi i regimi di trattamento con vildagliptin hanno significativamente diminuito i valori di glicemia post-prandiale e hanno migliorato la funzione β -cellulare (espressa come secrezione insulinica aggiustata per il glucosio).

Vildagliptin vs pioglitazone

Un altro studio di fase III di 52 settimane ha confrontato vildagliptin 50 mg BID (n = 295) con pioglitazone 30 mg OD (n=281) come *add-on therapy* ad una dose stabile di metformina (≥ 1500 mg/die) in pazienti con HbA1c = 8,4% (68 mmol/mol).

Nell'analisi ad interim eseguita dopo 24 settimane di trattamento è stato dimostrato che l'efficacia di vildagliptin [AM Δ HbA1c = -0,9% (-9,9 mmol/mol)] non era inferiore a quella di pioglitazone [AM Δ HbA1c = -1,0% (-11 mmol/mol)].

Pioglitazone ha determinato una maggiore diminuzione della glicemia a digiuno (AM Δ = -2,1 mmol/l) rispetto a vildagliptin (AM Δ = -1,4 mmol/l), ma di contro ha provocato un significativo aumento di peso (AM Δ = 1,9 kg).

I dati finali alla 52esima settimana hanno mostrato lievi alterazioni del controllo glicemico in entrambi i gruppi di trattamento: la variazione di HbA1c dal basale è stata -0,6% (-6,6 mmol/mol) sia nei pazienti del gruppo vildagliptin che nei pazienti del gruppo pioglitazone. Dopo 52 settimane di trattamento, si è verificato un significativo aumento del peso corporeo nel gruppo pioglitazone (Δ = 2,6 kg), ma non nel gruppo vildagliptin (Δ = 0,2 kg).

Vildagliptin vs sulfaniluree

Sono stati recentemente condotti 2 studi di non inferiorità di vildagliptin (50 mg BID) rispetto a glimepiride (fino a 6 mg/die) e gliclazide (fino a 320 mg/die) in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina in monoterapia (dose stabile ≥ 1500 mg/die).

Vildagliptin vs glimepiride:

Questo studio, della durata di 2 anni ha arruolato pazienti con HbA1c basale = 7,3% (56 mmol/mol)

Un'analisi *ad interim* effettuata dopo 52 settimane del trattamento ha dimostrato la non inferiorità di vildagliptin [AM Δ HbA1c = -0,4% (-4,8 mmol/mol), n = 1118] rispetto a glimepiride [AM Δ HbA1c = -0,5% (-5,8 mmol/mol), n = 1072]; le riduzioni più consistenti sono state osservate nel sottogruppo di pazienti con HbA1c basale $> 8\%$ [HbA1c media $\sim 8,4\%$ (68 mmol/mol)]. In questo sottogruppo infatti, la variazione media dal basale alla settimana 52 era -0,9% (-10,1 mmol/mol) con vildagliptin e -1,0% (-10,5 mmol/mol) con glimepiride.

Le differenze più rilevanti tra vildagliptin e glimepiride sono state: l'aumento di peso nei pazienti trattati con glimepiride (AM Δ = 1,6 kg), ma non vildagliptin (AM Δ = -0,2 kg); piccoli ma statisticamente significativi miglioramenti nell'assetto lipidico a digiuno del gruppo vildagliptin e numero di episodi di ipoglicemia 10 volte più alto con glimepiride (554 eventi, di cui 10 gravi) rispetto a vildagliptin (39 eventi, 1 grave).

I risultati a 2 anni hanno mostrato una variazione media di HbA1c rispetto al basale di -0,1% (-1,1 mmol/mol) in entrambi i gruppi di trattamento e la riduzione, dal basale alla 104esima settimana, dei pazienti che non hanno necessitato di farmaci di emergenza (vildagliptin, n = 906; glimepiride, n = 882) è stata -0,3% (-3,3 mmol/mol) con entrambi i trattamenti.

Appare quindi evidente che nonostante l'uso continuato di vildagliptin o glimepiride in aggiunta a metformina, ci sia stato un peggioramento del controllo glicemico, anche se l'iniziale risposta è stata sostenuta significativamente più lungo con il vildagliptin. Ciò è stato dimostrato dal calcolo del "coefficiente di fallimento": HbA1c è aumentata dalla settimana 24 alla 104 di 0,43% (4,7 mmol/mol) per anno con vildagliptin vs 0,52% (5,7 mmol/mol) per anno con glimepiride (p = 0,008).

Ciò suggerisce che il deterioramento del controllo della glicemia era peggiore con la sulfanilurea che con vildagliptin, il che è coerente con la constatazione che l'insulino-resistenza, (misurata dalla

valutazione del modello omeostatico di insulino-resistenza HOMA-IR) era peggiorata con entrambi i trattamenti, ma l'aumento con glimepiride ($0,63 \pm 0,12$) era significativamente maggiore rispetto a vildagliptin ($0,11 \pm 0,12$, $p=0,01$).

Le escursioni della glicemia post prandiale si sono ridotte in modo simile in entrambi i gruppi; i livelli di insulina post-prandiale erano aumentati in misura maggiore nei pazienti trattati con glimepiride, mentre la secrezione di glucagone appariva soppressa con vildagliptin e aumentata con glimepiride.

Le differenze di peso corporeo tra i 2 trattamenti e gli episodi di ipoglicemia si sono mantenuti costanti lungo la durata dello studio.

Vildagliptin vs gliclazide:

Nel trial di non inferiorità della durata di 52 settimane tra vildagliptin 50 mg BID ($n = 513$) versus gliclazide 320 mg/die ($n=494$) come *add on therapy* alla metformina (1500 mg / die) in pazienti con HbA1c al basale di 8,5% (69 mmol/mol), vildagliptin è stato dimostrato non inferiore a gliclazide, entrambi con riduzioni dell'HbA1c rispettivamente di $-0,8 \pm 0,1\%$ ($-8,9 \pm 0,7$ mmol/mol) versus $-0,9 \pm 0,1\%$ ($-9,4 \pm 0,7$ mmol/mol) e Δ medio di glicemia a digiuno di $-1,3 \pm 0,1$ mmol/l (con vildagliptin) vs $-1,5 \pm 0,1$ mmol/l (con gliclazide).

Probabilmente a causa dei livelli di base relativamente elevati di HbA1c in questo studio l'incidenza complessiva di ipoglicemia è stata bassa, tuttavia, ci sono stati 11 eventi nel gruppo gliclazide e 6 eventi nel gruppo vildagliptin.

Si è osservato un modesto aumento del peso corporeo nei pazienti trattati con gliclazide ($\Delta=1,36$ kg) e trascurabile ($\Delta=0,08$ kg) in quelli trattati con vildagliptin ($p < 0,001$).

Anche se non sono molte le evidenze che dimostrano l'efficacia e illustrano i meccanismi d'azione di vildagliptin, rimangono aperti alcune questioni: non è stato dimostrato se il GLP-1 sia l'unico, o il più importante mediatore delle azioni di vildagliptin, quando aggiunto alla metformina.

In secondo luogo, le analogie e le differenze tra i vari inibitori del DPP-4 sono state raramente esaminate; si è spesso ipotizzato che differissero solo per potenza e farmacocinetica, tuttavia, ci sono anche importanti differenze per quanto riguarda le caratteristiche del legame al DPP-4, che potrebbero rivestire un'importanza clinica: per esempio, vildagliptin e saxagliptin formano complessi covalenti reversibili con DPP-4, mentre sitagliptin, alogliptin e linagliptin sono semplici inibitori competitivi. Le implicazioni cliniche delle differenze tra gli inibitori del DPP-4 devono ancora essere indagate anche se l'efficacia delle diverse molecole sembra essere simile.

Il meccanismo con cui la metformina influenza l'azione degli inibitori del DPP-4 non è stato ancora chiaramente spiegato; si è osservato che aumenta le concentrazioni plasmatiche delle incretine e che potenzia gli effetti di inibizione del DPP-4 con il risultato di aumentare il GLP-1 intatto (ma non il GIP) con un meccanismo non ancora definito. Alcuni suggeriscono che la metformina stimoli la secrezione del GLP-1, mentre altri ipotizzano un'azione di inibizione del DPP-4, anche se quest'ultimo effetto sul DPP-4 può essere secondario al miglioramento del controllo metabolico, così come è stato descritto per altri farmaci anti-iperglicemici. Sembra tuttavia improbabile che l'effetto della metformina sull'aumento GLP-1 e GIP intatto in pazienti che ricevono vildagliptin, rifletta un'ulteriore inibizione dell'enzima DPP-4. In questo lavoro, sono stati confrontati gli effetti del vildagliptin sui livelli di incretine e sulla funzione α - e β -cellulare in pazienti in terapia concomitante o meno con metformina ed è emerso che l'effetto di vildagliptin sull'aumento del GLP-1 intatto è potenziato dalla terapia concomitante con metformina, mentre gli effetti sull'aumento del GIP sono diminuiti dalla terapia con metformina.

Vildagliptin sembra essere un ottimo farmaco in aggiunta alla terapia con metformina in virtù della complementarietà dei meccanismi d'azione delle 2 molecole: metformina ha l'effetto di amplificare l'azione di vildagliptin sull'aumento dei livelli di GLP-1 intatto (ma non GIP).

Inoltre, come *add-on* alla terapia con metformina, vildagliptin ha l'effetto di migliorare il controllo glicemico senza l'incremento ponderale che portano i tiazolidinedioni e senza episodi ipoglicemici

e aumento di peso corporeo tipici invece delle sulfaniluree.

Conflitto di interesse: gli autori hanno ricevuto onorari da diverse aziende farmaceutiche (AstraZeneca, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis e Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Takeda)

Parole chiave: vildagliptin, metformina, review

Riferimenti bibliografici

Ahrén B et al. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011 Mar 13 (3): 193-203.

Effetto del trattamento con statine sulla mortalità a breve termine dopo un episodio di polmonite: studio di coorte

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Una recente revisione sistematica ha evidenziato un possibile ruolo delle statine nel trattamento e nella prevenzione delle infezioni (Tleyjeh, IM et al. *Arch Intern Med* 169: 1658-1667, 2009). I risultati di nove studi sul trattamento con statine per una serie di infezioni batteriche hanno mostrato un effetto protettivo verso vari *outcome* compresi sepsi e mortalità, con un odds ratio di 0,55.

In uno studio precedente gli autori del presente lavoro avevano riportato una possibile riduzione di incidenza di polmonite in soggetti trattati con statine (HR 0,84). In pratica, è però improbabile che le statine vengano usate per prevenire le infezioni perché dovrebbero essere utilizzate per trattamenti a lungo termine. Tuttavia, potrebbero avere un ruolo più utile durante le infezioni acute, con l'obiettivo di diminuirne la gravità.

Nel presente studio è stato, pertanto, analizzato l'effetto delle statine sulla mortalità dopo un episodio di polmonite.

È stato effettuato uno studio di coorte su pazienti di età superiore ai 40 anni tra gennaio 1995 e dicembre 2006 utilizzando il database *Health Improvement Network* del Regno Unito. Ogni paziente che aveva iniziato una terapia con una statina tra il 1995 e 2006 (129288) è stato abbinato a un massimo di cinque soggetti non trattati (600241); 9073 pazienti hanno avuto una diagnosi di polmonite registrata, e tra questi 1398 assumevano una statina.

L'outcome primario è stato la valutazione della mortalità per tutte le cause entro sei mesi dalla diagnosi di polmonite.

Tra i pazienti con diagnosi per polmonite 9121 avevano avuto un episodio di polmonite incidente dopo la data di riferimento (data della prima prescrizione di statina). Tra gli utilizzatori e non di statine con propensity score comparabili, 95/942 pazienti trattati e 686/3615 non trattati sono deceduti il giorno in cui la polmonite è stata diagnosticata. Nei sei mesi successivi, 109/847 utilizzatori di statine sono deceduti rispetto ai 578/2927 non-user, con un rate ratio corretto (per età e sesso) di 0,67. Considerando la mortalità nella coorte totale, 4718 /51397 (9%) pazienti cui era stata prescritta una statina alla data di riferimento sono deceduti durante il follow-up rispetto ai 32445/308730 (11%) soggetti non trattati, con un rate ratio corretto per età e sesso di 0,82.

Se questi benefici osservati vengono tradotti in pratica clinica, 15 pazienti dovrebbero essere trattati con una statina per sei mesi dopo la polmonite per prevenire un decesso.

Rispetto alle persone che non stavano assumendo statine, il rischio di morte nel periodo di sei mesi dopo diagnosi di polmonite è stata sostanzialmente inferiore per quelle persone che avevano già un trattamento a lungo termine pianificato con statine quando si è verificata la polmonite.

L'uso pianificato di statine sembra essere associato ad una sostanziale riduzione del rischio di morte a breve termine in seguito a polmonite, anche se rimane ancora da indagare se iniziare un

trattamento al momento della diagnosi porti gli stessi benefici.

La forza principale di questo studio è, a detta degli autori, la numerosità dei soggetti analizzati. Sono stati, infatti, inclusi quasi 5000 casi di polmonite e di questi 1000 trattati con statine. Tra i limiti connessi allo studio vi è stato quello di non aver potuto verificare la completezza e la validità delle registrazioni di polmonite.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: statine, polmonite, studio di coorte

Riferimento bibliografico

Douglas, I and Evans, S. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ*; 2011;342:d1642

Dalteparina versus eparina non-frazionata in pazienti in condizioni critiche: i risultati dello studio PROTECT (*PRO*phylaxis for *Thrombo*Embolism in *Critical* Care Trial)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I pazienti ricoverati presso le Unità di Terapia Intensiva (UTI) sono fortemente esposti al rischio di tromboembolismo venoso come complicanza di una malattia, acuta o cronica, e, allo stesso tempo, necessitano di terapie di supporto, sedazione, analgesia, paralisi, cateterismo e altri interventi. Alla luce di risultati ancora poco conclusivi sull'efficacia della tromboprofilassi a base di eparina a basso peso molecolare piuttosto che di eparina non-frazionata in pazienti seriamente compromessi, lo studio PROTECT ha effettuato su pazienti in condizioni critiche un confronto diretto tra le due terapie, dalteparina, un'eparina a basso peso molecolare, e eparina non-frazionata, relativamente all'efficacia sulla Trombosi Venosa Profonda (TVP) prossimale della gamba e sui rischi di embolia polmonare, tromboembolismo venoso, emorragia, trombocitopenia indotta da eparina e mortalità.

PROTECT è un RCT di superiorità, in doppio cieco, multicentrico, durato 4 anni a partire dal Maggio 2006, condotto su pazienti di età ≥ 18 anni e peso corporeo ≥ 45 Kg, con un'aspettativa di almeno tre giorni di permanenza presso una UTI. I criteri di esclusione dallo studio comprendevano: trauma maggiore, neurochirurgia o chirurgia ortopedica, necessità di una terapia anticoagulante, trattamento con eparina presso una UTI da almeno tre giorni, controindicazioni al trattamento con eparina o emoderivati, gravidanza, limiti della terapia di supporto e arruolamento in altri trial.

Tutti i pazienti, durante la permanenza presso ciascuna UTI, sono stati randomizzati a ricevere per via sottocutanea dalteparina (5000 UI/die) o eparina non-frazionata (5000 UI bid). I pazienti assegnati al trattamento con dalteparina, ricevevano anche un placebo una volta al giorno al fine di assicurare il mascheramento secondo le procedure del trial. In caso di comparsa di emorragia maggiore, il trattamento veniva interrotto e ripreso solo se necessario. In caso di piastrinopenia ($< 50.000/\text{mm}^3$), di una riduzione di più del 50% del valore di base e/o di sospetta trombocitopenia da eparina, si effettuava un trattamento profilattico di tipo meccanico o con un altro agente anticoagulante. In questi casi, dopo che il singolo centro effettuava il test per la ricerca degli anticorpi attivanti anti-PF4/eparina, il centro coordinatore confermava il nesso di causalità tra trombocitopenia e eparina soltanto in presenza di positività del saggio del rilascio della serotonina (SRA) marcata con 14C. I dati sui fattori di rischio e sugli eventi trombotici o emorragici venivano registrati quotidianamente a livello centrale. I pazienti sono stati monitorati fino al decesso o alla dimissione ospedaliera. Al fine di identificare una TVP, i pazienti erano sottoposti ad uno screening

ultrasonografico del sistema venoso prossimale della gamba, ad intervalli di 1 cm, due giorni dopo il ricovero e, poi, due volte a settimana fino alla dimissione ospedaliera. La comprimibilità è stata documentata alla vena femorale comune, alle vene superficiali femorali prossimali, medie e distali e alle vene poplitee, e alla triforcazione venosa. L'assenza totale o parziale di comprimibilità di un tratto venoso rilevava la presenza di una TVP.

L'*outcome* primario era rappresentato dall'incidenza di TVP prossimale della gamba, definita come una trombosi di nuova comparsa dopo almeno tre giorni la randomizzazione. La trombosi era considerata prevalente se era stata diagnosticata durante il primo screening ultrasonografico. I pazienti con TVP prevalente sono stati inclusi nell'analisi principale ma in questo caso la trombosi non è stata definita *outcome* primario. La trombosi era definita cronica se il test diagnostico prima dello studio rilevava la presenza di un trombo nello stesso o nel segmento venoso contiguo.

Gli *outcome* secondari includevano una TVP di qualsiasi tipo, embolia polmonare, tromboembolismo venoso, mortalità e un *endpoint* composto di tromboembolismo venoso e mortalità. Ulteriori *outcome* secondari erano rappresentati dalla comparsa di eventi avversi, quali emorragie maggiori e trombocitopenia indotta da eparina.

Al fine di ottenere una riduzione del 30% del rischio relativo per TVP prossimale della gamba con il trattamento con dalteparina rispetto a eparina a basso peso molecolare, con una potenza dell'80%, il calcolo della numerosità campionaria ha previsto l'arruolamento di 1.809 pazienti per gruppo. L'analisi *intention-to-treat* ha incluso 3.746 pazienti (1.873 per ogni gruppo trattato).

Al basale, le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite uniformemente tra i diversi gruppi: il 76% dei pazienti ricoverati aveva richiesto solo un intervento medico, il 90% iperventilazione meccanica e il 45% trattamenti farmacologici con vasopressori. I casi prevalenti di TVP sono stati diagnosticati nella stessa percentuale in entrambi i trattamenti (3,5% nel gruppo dalteparina vs. 3,4% nel gruppo eparina non-frazionata). La distribuzione dei co-interventi farmacologici o meccanici in grado di influenzare il rischio trombotico e di emorragie è risultata simile nei due gruppi. La durata media del trattamento è stata di 7 giorni per entrambi i gruppi.

Non è emersa nessuna differenza significativa tra i due trattamenti relativamente al rischio di TVP prossimale (5,1% nel gruppo trattato con dalteparina vs 5,8% in quello con eparina non-frazionata, Hazard Ratio, HR, 0,92, IC 95% 0,68-1,23, p=0,57). La percentuale di pazienti con embolia polmonare era significativamente più bassa nel gruppo trattato con dalteparina con una riduzione significativa del 50% (1,3% vs. 2,3; HR 0,51; 0,30-0,88; p=0,01). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nemmeno nella valutazione del rischio di altri tipi di TVP e di tromboembolismo venoso. Nonostante un minor rischio di *outcome* composto di tromboembolismo venoso e mortalità nel gruppo trattato con dalteparina, la differenza non era significativa (HR 0,89; 0,79-1,01; p=0,07). Non sono state apprezzabili differenze tra i due gruppi nemmeno sotto il profilo della sicurezza (HR per emorragia maggiore 1,00; 0,75-1,34; p=0,98 e HR per trombocitopenia indotta da eparina 0,47; 0,16-1,35; p=0,16). I risultati delle analisi di sensibilità - una che includeva tutti gli *outcome* dopo la randomizzazione come incidenti e un'altra che includeva solo quegli eventi tromboembolici sospetti clinicamente rilevati - erano consistenti con quelli dell'analisi principale e evidenziavano un rischio significativamente minore di embolia polmonare nel gruppo trattato con dalteparina (HR 0,51; 0,29-0,90; p=0,02). Dall'analisi pre-specificata da protocollo, è emersa una minore trombocitopenia indotta da eparina a favore del trattamento con dalteparina (HR 0,27; 0,08-0,98; p=0,046).

Nei pazienti in condizioni critiche, la dalteparina, un'eparina a basso peso molecolare, non è risultata superiore all'eparina non-frazionata nella prevenzione della trombosi venosa profonda prossimale della gamba. Anche il rischio di altre trombosi venose, tromboembolismo venoso, emorragie maggiori e mortalità risultano simili tra i due trattamenti. È, invece, apprezzabile, una

riduzione significativa di embolia polmonare in seguito alla terapia con dalteparina.

È da sottolineare l'importanza della scelta dello screening ultrasonografico che, oltre ad essere sicura, non invasiva e subito disponibile, è una tecnica affidabile per il rilevamento di TVP che, soprattutto in pazienti in condizioni critiche e comatose, risultano asintomatiche. Ancora, l'ampio intervallo di confidenza dell'HR a favore di un effetto protettivo della dalteparina sul rischio di embolia polmonare è senza dubbio ascrivibile al numero relativamente esiguo di eventi di embolia polmonare. Tuttavia, la procedura in cieco, la consistenza delle analisi e la riproducibilità delle valutazioni hanno dato forza alle inferenze statistiche.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da grant di diversi istituti e fondazioni canadesi e australiane. Gli autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche.

Parole chiave: dalteparina/eparina non-frazionata, trombosi venosa profonda prossimale, RCT.

Riferimento bibliografico

Cook D. et al. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364:1305-14.

Trial in doppio cieco, placebo-controllato con atomoxetina nei bambini con ADHD

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Attualmente non esistono studi controllati sull'impiego dell'atomoxetina per il trattamento del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) nei bambini di età <6 anni. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'atomoxetina per il trattamento della ADHD in bambini di 5 e 6 anni. È stato condotto un studio di efficacia, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di durata pari a 8 settimane e condotto presso 3 centri di ricerca. Il reclutamento è iniziato nell'ottobre 2005 e si è concluso nel giugno 2008. I soggetti sono stati assegnati in modo casuale 1:1 ad atomoxetina o placebo. Il trattamento ha avuto inizio con 0,5 mg/kg die. Quattro visite settimanali ed 1 bisettimanale hanno permesso una titolazione flessibile a 0,8, 1,2, 1,4, fino ad un massimo di 1,8 mg/kg die, in base alla risposta del paziente, alla tollerabilità e al giudizio clinico del medico. L'atomoxetina è stata somministrata in una singola dose giornaliera, ma a discrezione del ricercatore e in base all'efficacia e alla tollerabilità sono stati consentiti frazionamenti delle dosi. Ciascuna visita dello studio è durata dai 30 ai 40 minuti; la metà di questo tempo è stata dedicata alla psicoeducazione sulla ADHD e sull'attuazione di strategie di gestione del comportamento. La misura di efficacia primaria dello studio è stata definita attraverso il punteggio ADHD-RS (*) totale, misurato a ciascuna intervista dall'investigatore in presenza del genitore. Il CGI-S e il *Children's Global Assessment* sono stati inoltre valutati ad ogni visita e l'*ADHD-specific Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) ad ogni visita dopo quella di valutazione dello stato basale. Gli eventi avversi e i farmaci concomitanti sono stati valutati ad ogni visita attraverso un colloquio aperto con il genitore o con il tutore. L'altezza, il peso, il polso e la pressione sanguigna sono stati rilevati all'inizio dello studio.

Sono stati monitorati un totale di 147 bambini, di questi 101 sono stati randomizzati al trattamento. Dei 101 soggetti randomizzati, 8 non hanno assunto almeno 1 dose del farmaco in studio (6 atomoxetina e 2 placebo). Questi si sono ritirati prima del completamento della visita post-randomizzazione. L'analisi *intention-to-treat* si è basata sui restanti 93 soggetti. Diciotto dei 93 soggetti randomizzati si sono ritirati prima del completamento dello studio (8 atomoxetina e 10 placebo) per gli eventi avversi (grave irritabilità, rash moderato, labilità dell'umore e grave

impulsività; 0 atomoxetina e 3 placebo), per il ritiro del consenso (4 atomoxetina e 3 placebo), perché non hanno partecipato al *follow-up* (3 atomoxetina e 0 placebo) o per mancanza di efficacia (1 atomoxetina e 4 placebo). È stata raggiunta una media (\pm SD) totale finale di dose giornaliera pari a $1,4\pm 0,4$ mg/kg nel gruppo atomoxetina, mentre il gruppo placebo ha avuto una dose totale media finale giornaliera di $1,5\pm 0,3$ mg/kg

I soggetti erano prevalentemente di sesso maschile (68%) e bianchi (86%) e presentavano un sottotipo di ADHD combinato (82%). L'età media era di 6,1 anni. Undici soggetti (12%) sono stati in precedenza trattati con farmaci psicotropi, di questi 9 sono stati trattati con stimolanti.

La variazione media (\pm SEM) sul punteggio totale ADHD-RS da parte dei genitori dei i pazienti che hanno ricevuto atomoxetina è stata $-13,2 (\pm 1,7)$, rispetto a $-5,8 (\pm 1,2)$ per quelli che hanno ricevuto il placebo ($P=0,009$). Un miglioramento significativo è stato osservato con atomoxetina rispetto al placebo sia sull'iperattività impulsiva ($P=0,005$) che per la sottoscala di disattenzione ($P=0,002$).

Una differenza significativa tra i gruppi per il punteggio totale ADHD-RS dato dai genitori è stato raggiunto alla settimana 6 ($P=0,002$) ed è rimasto significativo alla settimana 8 (variazione media [\pm SEM]: $7,3$ [IC 95% $\pm 2,6$; intervallo: $-13,7 -0,9$]; $P=0,009$).

All'ottava settimana il 40% dei soggetti che hanno ricevuto atomoxetina e il 22% dei soggetti che hanno ricevuto placebo avevano un punteggio CGI-I di 1 (molto migliorato) o 2 (migliorato) rispetto al livello basale, tale differenza non era significativa dopo l'aggiustamento per età e centro di ricerca ($P=0,1$). Il 62% soggetti che hanno ricevuto atomoxetina aveva CGI-S moderato, marcato o gravemente malato al completamento dello studio, rispetto al 77% dei soggetti che avevano ricevuto il placebo ($P=0,1$).

È stata rilevata una differenza significativa nella variazione di peso ($-0,2\pm 0,1$ kg, nel gruppo atomoxetina e $0,6\pm 0,2$ kg nel gruppo placebo ($P=0,0006$), tuttavia, ciò non era clinicamente significativo. I soggetti che hanno ricevuto atomoxetina avevano una probabilità significativamente maggiore di avere una diminuzione dell'appetito ($P=0,008$), disturbi gastrointestinali ($P=0,02$) e sedazione ($P=0,02$). Questi effetti sono stati rilevati di lieve o moderata severità.

L'efficacia e la tollerabilità dell'atomoxetina nei i bambini tra i 5 e i 6 anni sembra simile a quella osservata nei bambini più grandi.

Anche con dosi medie di atomoxetina pari a $1,4$ mg/kg die (dose massima approvata dalla FDA), combinata con un intervento psicoeducativo, solo il 40% dei soggetti trattati con atomoxetina sono stati classificati come "molto" o "veramente molto" migliorati alla fine dello studio. Anche se un cambiamento statisticamente significativo nel punteggio ADHD-RS osservato e la media finale del punteggio totale di ADHD-RS sono stati ancora superiori a 1 SD al di sopra della norma. Pertanto, nonostante l'efficacia, i sintomi clinicamente significativi sono rimasti invariati per la maggior parte dei bambini trattati con atomoxetina. Future ricerche dovrebbero includere studi per il trattamento più lungo e follow-up per contribuire a spiegare se i benefici del trattamento con atomoxetina possono aumentare e/o essere sostenuti nel tempo e per valutare gli effetti negativi a lungo termine.

Keywords: ADHD, atomoxetina, RCT

Conflitto d'interesse

Lo studio è stato in parte supportato dall'azienda produttrice del farmaco.

Riferimento bibliografico

Kratochvil CJ et al. A double-blind, placebo-controlled study of atomoxetine in young children with ADHD. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):e862-8. Epub 2011 Mar 21.

(*) DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations. New York, NY: Guilford Press; 1998

Orlistat in pazienti sovrappeso o obesi in terapia con clozapina o olanzapina: risultati della fase di estensione in aperto di 16 settimane e di entrambe le fasi di un trial randomizzato controllato

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

L'aumento ponderale è un effetto collaterale comune di molti antipsicotici, tra cui soprattutto olanzapina e clozapina. Il sovrappeso e l'obesità, che si associano a importanti conseguenze cliniche come aumento della morbilità e mortalità, scarsa *compliance* alla terapia antipsicotica e riduzione della qualità di vita, determinano una serie di disturbi metabolici, tra cui ipercolesterolemia, iperglicemia e diabete mellito.

In un precedente trial randomizzato controllato di 16 settimane (*J Clin Psych* 2008;69:706-711), gli autori, analizzando l'effetto di orlistat (farmaco inibitore delle lipasi, che ostacola l'assorbimento intestinale dei grassi) in pazienti in terapia con olanzapina o clozapina, avevano dimostrato un calo ponderale di 2,36 kg solamente negli uomini.

Riprendendo queste conclusioni e ipotizzando che 16 settimane di trattamento con orlistat possano essere troppo poche per mettere in evidenza i possibili benefici del farmaco, gli autori hanno esteso il trial in una fase in aperto di altre 16 settimane, con l'obiettivo di dimostrare l'impatto a lungo termine sul peso corporeo di orlistat in pazienti schizofrenici in terapia con olanzapina o clozapina.

Dei 71 pazienti con schizofrenia (definita in base ai criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edizione –DSM IV) in terapia con clozapina o olanzapina arruolati nel trial, 63 erano stati randomizzati in doppio cieco a orlistat 360 mg/die o a placebo per 16 settimane. Tutti coloro che avevano completato la fase in doppio cieco e che avevano accettato di partecipare alla fase in aperto, avevano quindi proseguito il trial per altre 16 settimane con orlistat 360 mg/die. I pazienti trattati inizialmente con placebo rappresentavano il gruppo a breve termine (16 settimane), mentre i pazienti che avevano assunto orlistat nella fase a doppio cieco rappresentavano il gruppo a lungo termine (32 settimane).

Outcome primario era il peso corporeo, rilevato alle settimane 17, 20, 24, 28 e 32.

Outcome secondari erano la glicemia a digiuno, il colesterolo totale, HDL e LDL e i trigliceridi, valutati alle settimane 20, 24, 28 e 32.

Dei 55 pazienti che avevano terminato la fase in doppio cieco, 44 (21 del gruppo a breve termine e 23 del gruppo a lungo termine) hanno concluso l'intero protocollo dello studio.

Al basale (settimana 0) i due gruppi di pazienti (a breve e a lungo termine) presentavano le stesse caratteristiche demografiche e cliniche, ad eccezione, di trigliceridi plasmatici più elevati nel gruppo a breve termine (2,99 mmol/L vs 2,03 mmol/L del gruppo a lungo termine, $P=0,019$).

Fase di estensione in aperto: Durante questa fase del trial (dalla settimana 16 alla 32), si è riscontrata una riduzione media del peso corporeo >1 kg in tutti i gruppi, ad eccezione delle donne del gruppo a lungo termine.

Degli *outcome* secondari, solo HDL si è ridotto significativamente nel gruppo a breve termine ($-0,10 \pm 0,14$ mmol/L vs iniziale $0,88 \pm 0,28$ mmol/L, $P=0,008$) mentre trigliceridi ($-0,54 \pm 0,44$ mmol/L vs iniziale $2,33 \pm 1,12$ mmol/L, $P=0,031$) e glicemia a digiuno ($-0,43$ mmol/L vs iniziale $5,88 \pm 0,41$ mmol/L, $P=0,026$) si sono ridotti significativamente nelle donne del gruppo a lungo termine.

Per quanto riguarda l'*outcome* primario, le modificazioni del peso corporeo sono state pari a $-0,85 \pm 3,37$ kg ($P=0,21$) nel gruppo a lungo termine e a $-1,45 \pm 2,49$ kg ($P=0,008$) nel gruppo a breve termine.

Entrambe le fasi: Durante entrambe le fasi dello studio (dalla settimana 0 alla 32), il peso corporeo ha mostrato un trend in discesa in 44 pazienti, ma non è risultato statisticamente significativo. Gli uomini nell'intera popolazione e nel gruppo a lungo termine, ma non nel gruppo a breve termine, hanno presentato un calo ponderale statisticamente significativo, non evidenziato nelle donne in nessuna popolazione o sottopopolazione.

Per quanto riguarda le variabili metaboliche, il colesterolo totale e LDL si sono ridotti nella popolazione totale e nel gruppo a breve termine. Negli uomini il colesterolo totale ($-0,35 \pm 0,80$ mmol/L vs iniziale $4,81 \pm 1,06$ mmol/L, $P=0,030$) e LDL ($-0,44 \pm 0,84$ mmol/L vs iniziale $2,95 \pm 1,06$ mmol/L, $P=0,012$) sono diminuiti ma non in maniera statisticamente significativa sia nel gruppo a breve termine che in quello a lungo termine. Nelle donne il colesterolo totale si è ridotto in modo statisticamente significativo, ma solo nel gruppo a breve termine ($-0,66 \pm 0,48$ mmol/L vs iniziale $5,01 \pm 1,01$ mmol/L, $P=0,020$); questo a fronte di una riduzione del colesterolo HDL ($-0,17 \pm 0,13$ mmol/L vs iniziale $1,11 \pm 0,36$ mmol/L, $P=0,024$).

Analizzando le differenze tra gruppo a breve termine e a lungo termine nell'intero periodo dello studio, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nel peso corporeo o in altre variabili metaboliche né nella popolazione totale ($P=0,753$) né nei sottogruppi divisi per sesso.

Eventi avversi: si sono registrati 23 eventi avversi nel gruppo a breve termine (di cui 4 casi di diarrea) e 25 eventi avversi nel gruppo a lungo termine.

In conclusione, in pazienti affetti da schizofrenia in terapia con clozapina o olanzapina e in sovrappeso o obesi, la somministrazione di orlistat per 32 settimane ha determinato un moderato calo ponderale solo negli uomini.

Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori sottolineando i limiti dello studio (tra cui il numero ridotto dei partecipanti e la scarsa potenza statistica) affermano la necessità di ulteriori studi.

Conflitto di interesse: Nessuno dichiarato

Parole chiave: orlistat, calo ponderale, schizofrenia.

Riferimenti bibliografici

Tchoukhine E et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine- treated patients with overweight or obesity: a 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2011 Mar;72(3):326-30.

Omalizumab per il trattamento dell'asma nei bambini residenti in quartieri poveri: studio ICATA (*Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma*)

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Omalizumab*, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE, è raccomandato per i pazienti con asma allergico non controllabile con le terapie previste dalle attuali linee guida del *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP). Il trattamento con anti-IgE riduce le esacerbazioni, i sintomi e, in alcuni pazienti, la dose di glicocorticoidi per via inalatoria necessaria a mantenere il controllo della malattia. A causa dell'incrementata morbilità associata ad un'alta prevalenza di sensibilizzazione allergica e ad una massiccia esposizione ad allergeni, la popolazione residente nei quartieri poveri potrebbe beneficiare in modo particolare di un trattamento con anti-IgE. Lo scopo di questo studio è stato verificare l'ipotesi che l'aggiunta di omalizumab possa migliorare il controllo della malattia in bambini, adolescenti e giovani adulti (6-20 anni) con asma persistente, riducendone i sintomi e le esacerbazioni.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, a gruppi paralleli e multicentrico ha arruolato, tra novembre 2006 e aprile 2008, 419 pazienti con asma allergica persistente. Per l'inclusione nello studio è stata richiesta una diagnosi medica di asma o una documentazione della presenza dei sintomi della malattia per più di 1 anno. I pazienti già in terapia a lungo termine per il controllo dell'asma sono stati arruolati se presentavano sintomi di asma persistente o evidenza di malattia non controllata, come ricoveri o cure urgenti nei 6-12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. I pazienti che non erano già in terapia sono stati dichiarati eleggibili per lo studio solo se presentavano sia sintomi persistenti sia asma non controllata. In aggiunta, tutti i pazienti arruolati dovevano presentare almeno uno *skin test* positivo per un allergene perenne, pesare tra i 20 e i 150 kg e avere un livello serico totale di IgE tra 30 e 1300 UI/ml.

Alla visita di *screening* ogni paziente è stato valutato per i sintomi dell'asma, i trattamenti precedenti, la funzione polmonare, la sensibilità agli allergeni e i livelli serici di IgE totali e allergene-specifiche. Sulla base dei risultati i medici dello studio hanno stabilito, con l'obiettivo di ottenere il controllo della malattia, un'appropriata terapia da somministrare durante le 4 settimane di *run-in*. Dopo questo periodo, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni s.c. di omalizumab (n=208) o di placebo (n=211), ogni 2 o 4 settimane, per un totale di 60 settimane (15 o 30 iniezioni). La dose di omalizumab è stata calcolata in base al peso e al livello serico di IgE totali, in modo da assicurare una dose mensile minima di 0,016 mg/kg di peso corporeo/UI di IgE/ml. Durante le 60 settimane di trattamento, oltre alle visite necessarie per le iniezioni, sono state programmate delle visite ogni 3 mesi, nelle quali sono stati possibili aggiustamenti del trattamento sulla base dei sintomi nelle 2 settimane precedenti, dell'aderenza al trattamento e del FEV₁. L'aderenza al trattamento è stata valutata tramite interviste ogni 3 mesi. Gli *skin test* per le allergie consistevano in un pannello di 14 estratti; erano definiti positivi dalla presenza di un pomfo maggiore di ≥ 3 mm rispetto al controllo negativo. L'*outcome* primario è stato il numero di giorni con sintomi durante le precedenti 2 settimane ed è stato valutato ogni 4 settimane in occasione delle visite effettuate per le iniezioni. Altri *outcome* sono stati: le esacerbazioni, definite come necessità di glicocorticoidi sistemici, i ricoveri o entrambi, la dose di glicocorticoidi per via inalatoria necessaria a mantenere il controllo dell'asma, le misurazioni spirometriche, il punteggio sulla scala *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT, punteggio da 0 a 27) e il punteggio sull'*Asthma Control Test* (ACT, punteggio da 5 a 25). In entrambe le scale un punteggio ≥ 20 è indice di asma controllata.

Al momento dell'arruolamento i partecipanti avevano un numero medio di giorni con sintomi, nelle 2 settimane precedenti, pari a 4,9 e un punteggio medio sulle scale C-ACT e ACT ≤ 19 . Inoltre, nell'anno precedente il 24,8% degli stessi era stato ricoverato in ospedale almeno una volta per eventi correlati all'asma. Il valore medio di FEV₁ era $92,1 \pm 17,1\%$ il valore previsto, ma il rapporto tra FEV₁ e FVC (capacità vitale forzata) era $0,77 \pm 9,9\%$, indice di un'ostruzione del flusso delle vie aeree. Le caratteristiche basali erano simili tra i due gruppi; per entrambi i gruppi l'età media era di 10,8 anni, il 58% erano maschi, il 60% aveva un'età compresa tra 6 e 11 anni, il 60% era di colore e il 37% ispanico.

Dopo le 4 settimane di *run-in* è risultato significativamente incrementato il numero dei farmaci assunti dai pazienti per raggiungere il controllo dell'asma, con un incremento giornaliero medio di 204 μ g di glicocorticoide per via inalatoria (95% IC, 161-247) e un incremento medio del 42% (95% IC, 37-47) del numero di partecipanti che assumevano beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA). Queste variazioni hanno ridotto il numero di giorni con asma, valutato in un periodo di 2 settimane, di 1,8 (95% IC, 1,4-2,3). I punteggi sulle scale ACT e C-ACT sono aumentati rispettivamente di 1,5 (95% IC, 0,9-2,1) e 1,7 (95% IC, 1,2-2,2) punti, senza però determinare variazioni nella funzionalità polmonare. Alla randomizzazione il 73% dei pazienti aveva una malattia asmatica classificata come moderata o severa secondo le linee guida NAEPP.

Rispetto al placebo, il trattamento con omalizumab ha ridotto il numero medio di giorni con sintomi del 24,5% (da 1,96 a 1,48, $P < 0,0001$). Il farmaco ha anche ridotto il numero di pazienti con esacerbazioni, da 48,8% a 30,3% ($P < 0,001$), e di quelli ricoverati, da 6,3% a 1,5% ($P = 0,02$). Inoltre con omalizumab è stato raggiunto un miglior controllo dell'asma con dosi significativamente minori di corticosteroidi per via inalatoria ($P < 0,0001$) e di LABA ($P = 0,003$). Sebbene l'*outcome* primario sia stato valutato dopo 12 settimane di trattamento, gli effetti sono stati osservati già dopo 4 settimane: rispetto al placebo, il trattamento con omalizumab ha diminuito di 1,04 (95% IC, 0,46-1,62) il numero di giorni con sintomi (valutato in un intervallo di 2 settimane) e ha ridotto da 10,2% a 6,1% la percentuale di pazienti con esacerbazioni.

In un'analisi *post hoc* è stato valutato l'andamento delle esacerbazioni in relazione alle stagioni. La frequenza media mensile delle esacerbazioni dell'asma è risultata quasi raddoppiata nel gruppo placebo durante l'autunno e la primavera rispetto all'estate (rispettivamente 9,0% e 8,1% vs 4,6%, $P < 0,001$), ma questa variazione stagionale non è stata osservata con l'omalizumab (4,3% e 4,2% vs 3,3%); la differenza tra i due gruppi è risultata significativa ($P < 0,001$).

Uno o più eventi avversi sono stati riportati dal 47,4% dei pazienti del gruppo placebo e dal 39,4% di quelli del gruppo omalizumab ($P = 0,06$); uno o più eventi avversi seri sono stati riportati nel 13,7% del gruppo placebo e nel 6,3% del gruppo omalizumab ($P = 0,02$). La maggior parte degli eventi avversi seri sono stati ricoveri relativi all'asma. I pazienti del gruppo omalizumab, rispetto a quelli del gruppo placebo, hanno presentato una maggior incidenza di disordini gastrointestinali, ma un minor numero di disordini ematologici.

L'aggiunta di omalizumab alla terapia per la cura di bambini, adolescenti e giovani adulti con asma allergica residenti nei quartieri poveri ha determinato un decremento clinicamente significativo dei sintomi, del numero di pazienti con almeno un'esacerbazione, dell'incidenza di ricoveri e della necessità di corticosteroidi per via inalatoria per mantenere il controllo della malattia.

Anche se in questo studio l'omalizumab si è dimostrato efficace per tutti i livelli di severità dell'asma, gli autori non promuovono il suo uso al di fuori delle attuali raccomandazioni a causa del suo costo e delle questioni, ancora in sospeso, sulla sua sicurezza a lungo termine nei bambini. Gli autori comunque sottolineano che questo studio fornisce la prova che la componente allergica dell'asma ha un ruolo cruciale in questo tipo di popolazione. I risultati di questo lavoro possono aiutare ad identificare i pazienti che con più probabilità risponderanno all'omalizumab e forniscono nuove evidenze sui meccanismi dell'esacerbazione dell'asma, che potrebbero portare ad un miglioramento del trattamento.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* e dalla Novartis. Alcuni autori hanno ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: omalizumab, asma allergica, RCT.

Riferimento bibliografico

Busse W.W. et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *NEJM* 2011;364: 1005-1015.

**L'FDA ha approvato l'omalizumab per l'uso in adulti e adolescenti (≥ 12 anni di età) con asma da moderato a severo-persistente, con test positivo ad un aeroallergene perenne e con sintomi non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria.*

In Italia l'omalizumab, commercializzato come Xolair, è indicato per:

- Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno ridotta funzionalità polmonare ($FEV_1 < 80\%$) nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

- Bambini (da 6 a <12 anni di età)

Xolair è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* sono risultati positivi ad un aeroallergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria.

Correlazione tra la formazione di anticorpi anti-adalimumab e l'attività di malattia o il fallimento terapeutico durante uno studio clinico con follow up a lungo termine

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

I risultati degli studi clinici a breve termine sull'immunogenicità degli anticorpi monoclonali hanno mostrato una correlazione tra la formazione di anticorpi anti-farmaco, la diminuzione delle concentrazioni sieriche di farmaco e risposta al trattamento. Studi d'immunogenicità a lungo termine potrebbero aiutare a valutare l'importanza clinica della formazione di anticorpi anti-farmaco.

A tal fine, da febbraio 2004 a settembre 2008 alcuni ricercatori olandesi hanno condotto uno studio di coorte con follow up a tre anni (settembre 2010) su 272 pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) afferenti presso il Dipartimento di Reumatologia del *Jan van Breemen Institute*, Amsterdam. L'obiettivo dello studio era valutare gli effetti a lungo termine degli anticorpi anti-adalimumab, un anticorpo monoclonale umanizzato.

I criteri d'inclusione comprendevano una diagnosi di artrite reumatoide secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* 1987 e un valore di DAS28 (indice di valutazione dell'attività di malattia) di almeno 3,2, nonostante un trattamento precedente con 2 farmaci antireumatici di fondo (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*—DMARDs) incluso metotrexato 25 mg/settimana o alla massima dose tollerabile stabilita. I pazienti ricevevano o un trattamento combinato con adalimumab più un altro farmaco di fondo o monoterapia con adalimumab. Nessun paziente aveva ricevuto adalimumab precedentemente allo studio. Tutti i pazienti ricevevano adalimumab 40 mg ogni due settimane per via sottocutanea. Per i pazienti con risposta insufficiente, secondo il giudizio del reumatologo, la dose di adalimumab veniva aumentata a 40 mg ogni settimana.

L'attività di malattia veniva misurata al tempo zero e a 4, 16, 28, 40, 52, 78, 104, 130 e 156 settimane di terapia attraverso la scala DAS28. La risposta clinica veniva valutata in base alla proporzione di pazienti che aveva raggiunto l'attività minima di malattia e la remissione clinica.

L'attività minima di malattia era definita per $DAS28 < 3,2$ e la remissione per $DAS28 < 2,6$.

Tra le cause di *drop-out* (fallimento terapeutico, evento avverso, trasferimento del paziente, remissione clinica, resistenza a partecipare, perdita al follow-up), il fallimento terapeutico era definito secondo il giudizio del reumatologo senza l'utilizzo di criteri stringenti. Solo i fallimenti terapeutici non associati ad eventi avversi venivano analizzati come tali.

Le minime concentrazioni sieriche di adalimumab e di anticorpi anti adalimumab venivano misurate ad ogni visita di follow up rispettivamente con metodica ELISA e saggio radioimmunologico.

Tra i 272 pazienti arruolati, 148 (55%) avevano completato il follow up. Il periodo medio di follow up è stato di 156 settimane (range interquartile [IQT] 40-156). Dall'analisi a tempo zero delle caratteristiche cliniche e demografiche, tra i pazienti che avevano e quelli che non avevano sviluppato anticorpi anti-adalimumab erano emerse differenze circa l'uso precedente di farmaci di fondo, l'uso concomitante di metotrexato e altri farmaci di fondo, la durata della malattia, la presenza di erosione, la velocità di eritrosedimentazione, la proteina C reattiva e l'indice di DAS28.

Dopo 3 anni di trattamento, 76 pazienti (28%) avevano sviluppato anticorpi anti-adalimumab, 51 di questi (67%) durante le prime 28 settimane di trattamento. I pazienti senza anticorpi anti-adalimumab avevano concentrazioni di adalimumab molto più elevate (mediana, 12 mg/L; IQR, 9-16 mg/L) rispetto ai pazienti con titoli anticorpali 13-100 AU/mL (mediana, 5 mg/L; IQR, 3 -9 mg/L; coefficiente di regressione, -4,5, 95% IC, -6,0 -2,9, $P<0,001$) e anche rispetto ai pazienti con titoli anticorpali superiori a 100 AU/mL (mediana, 0 mg/L; IQR, 0-3 mg/L; coefficiente di regressione, -7,1, 95% IC, -8,4 -5,8, $P<0,001$). I pazienti con anticorpi anti-adalimumab avevano interrotto più spesso lo studio a causa di fallimento terapeutico ($n=29$ [38%]; *hazard ratio* [HR], 3,0, 95% IC, 1,6-5,5; $P<0,001$), rispetto a quelli anticorpi anti-adalimumab negativi ($n=28$ [14%]). Novantacinque di 196 pazienti (48%) senza anticorpi anti-adalimumab avevano raggiunto il minimo dell'attività della malattia, rispetto a 10 di 76 pazienti (13%) con anticorpi anti-adalimumab; i pazienti con anticorpi anti-adalimumab avevano raggiunto attività minima di malattia ($DAS28<3,2$) meno frequentemente (HR, 3,6; 95% IC, 1,8-7,2, $P<0,001$) rispetto a quelli anticorpo-anti-adalimumab negativi. Tre dei 76 pazienti (4%) con anticorpi anti-adalimumab avevano raggiunto remissione rispetto a 67 di 196 (34%) pazienti anticorpo-anti-adalimumab negativi; i pazienti con anticorpi anti-adalimumab avevano raggiunto la remissione meno frequentemente ($DAS28<2,6$; HR, 7,1; 95% IC, 2,1-23,4, $P<0,001$) rispetto a quelli anticorpo-anti-adalimumab negativi.

Nei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento per tre anni con adalimumab, la formazione di anticorpi anti farmaco era associata ad una più bassa concentrazione plasmatica di adalimumab ed a una minore probabilità di raggiungere l'attività minima di malattia o la remissione clinica.

Questi risultati non sono applicabili solo al trattamento con adalimumab nell'artrite reumatoide, ma coincidono con i dati d'immunogenicità pubblicati per altri farmaci biologici e per altre patologie.

Conflitto d'interessi: lo studio è stato finanziato da *Abott Laboratories* e *Wyeth Pharmaceuticals*. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: anticorpi anti-adalimumab, artrite reumatoide, studi di coorte.

Riferimenti bibliografici:

[Bartelds GM](#) et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1460-8.

Oxaliplatino in combinazione con Capecitabina in confronto a fluorouracile e acido folinico come terapia adiuvante per il tumore del colon al III stadio

A cura della Dott.ssa Carla Scollo e del Dott. Marco Tuccori

Lo studio NO16968 è stato progettato per verificare se l'introduzione di oxaliplatino in un regime terapeutico a base di fluoropirimidine orali nel trattamento adiuvante del tumore del colon, mantiene la stessa efficacia osservata negli studi precedenti offrendo un regime terapeutico

potenzialmente più conveniente. Oxaliplatino è stato combinato con capecitabina (XELOX) e confrontato con una somministrazione in bolo di fluorouracile (FU)/acido folinico (FA) (secondo i regimi terapeutici di *Mayo Clinic* [MC] o *Roswell Park* [RP]) in pazienti con tumore del colon al III stadio. La somministrazione in bolo di FU/FA è stata selezionata come il regime terapeutico di confronto poiché al momento della programmazione dello studio NO16968, FU/FA rappresentava il trattamento standard globale per questo tipo di tumore.

Lo studio NO16968 è uno studio di fase 3 multinazionale (compreso un centro italiano), in aperto, randomizzato. Lo scopo primario dello studio NO16968 era quello di dimostrare la superiorità di XELOX rispetto alla somministrazione in bolo di FU/FA in termini di sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS). Gli *endpoint* secondari sono stati la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS), la sopravvivenza libera da recidiva (*recapse-free survival*, RFS) e la sicurezza. Lo studio ha arruolato pazienti con età maggiore o uguale di 18 anni con carcinoma del colon al III stadio istologicamente confermato, definito come tumore localizzato ad una distanza maggiore o uguale di 15 cm dal margine anale o al di sopra della riflessione peritoneale. L'intervento chirurgico di rimozione è stato effettuato in tutti i pazienti entro 8 settimane prima della randomizzazione. Altri criteri di eleggibilità hanno incluso un punteggio *dell'Eastern Cooperative Oncology Group performance status* pari a 0/1, aspettativa di vita maggiore o uguale di 5 anni e adeguata funzione ematica, renale ed epatica. I pazienti sono stati esclusi sulla base della precedente chemioterapia citotossica, radioterapia o immunoterapia per il tumore del colon, trapianto di organo, malattia cardiaca clinicamente significativa, patologie del SNC, neuropatia periferica nota, moderata/grave insufficienza renale e gravidanza o l'allattamento.

La randomizzazione è stata effettuata in modo centralizzato ed è stata stratificata in base a regime terapeutico FU/FA (MC o RP), regione geografica (n=16), numero di linfonodi positivi (≤ 3 o ≥ 4), livelli basali di antigene carcino-embrionario (CEA) (normale o anormale).

I pazienti arruolati sono stati randomizzati al trattamento adiuvante con XELOX o con FU/FA in bolo somministrato secondo il regime terapeutico MC o RP, i quali hanno attività equivalente nel set adiuvante. XELOX consisteva in una infusione endovenosa della durata di 2 ore di oxaliplatino, 130 mg/m², e capecitabina orale 1000 mg/m² 2 volte/die nei giorni da 1 a 14 di un ciclo di 3 settimane per 8 cicli. I regimi FU/FA, secondo MC (24 settimane, 6 cicli) e RP (32 settimane, 4 cicli) sono stati somministrati come descritto precedentemente (Haller et al., *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678). Il tipo di regime FU/FA è stato pre-specificato in ogni centro partecipante prima dell'inizio dello studio, ed è stato assegnato in maniera casuale. La dose di oxaliplatino è stata ridotta a 100 mg/m² in caso di neurotossicità persistente di grado 2 o tossicità di grado 3 di durata superiore a 7 giorni. Oxaliplatino è stato sospeso nei casi di neurotossicità di grado 4 o neurotossicità persistente di grado 3. Monoterapia con capecitabina è stata somministrata in pazienti che hanno rifiutato o sospeso oxaliplatino a causa di tossicità. La raccolta di dati demografici e anamnesici, e l'esecuzione di esame fisico, ECG e determinazione di CEA è stata effettuata al massimo nei 14 giorni precedenti l'ingresso nello studio. Altezza, peso, segni vitali, performance status, analisi emato-chimiche sono stati valutati nei 7 giorni precedenti la randomizzazione. Durante il trattamento, segni vitali e analisi emato-chimiche sono stati valutati prima di ogni ciclo di trattamento. Le valutazioni relative al tumore effettuate tramite TAC addominale, risonanza magnetica, ecografia e radiografia del torace sono stati eseguiti al basale, ogni 6 mesi per i primi 4 anni dalla randomizzazione, e successivamente ogni anno (follow-up massimo di 5,9 anni). I livelli di CEA sono stati misurati ogni 3 mesi (a partire da 6 mesi dopo la randomizzazione) per i primi 3 anni e successivamente ogni 6 mesi. Gli eventi avversi sono stati monitorati durante e per 28 giorni dopo la somministrazione del trattamento in studio e classificati secondo i *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events*. La neurotossicità è stata monitorata fino a 3 anni dopo la randomizzazione. La DFS, *endpoint* primario dello studio, è stata definita come il tempo fra l'assegnazione casuale della terapia e la recidiva della malattia, il manifestarsi di un nuovo tumore

primario al colon, la morte per qualsiasi causa o l'ultima data in cui il paziente risultava essere libero dalla malattia.

La OS è stata definita come il tempo tra la randomizzazione e la morte o l'ultima data in cui il paziente è stato confermato essere in vita. La RFS, con caratteristica di end point esplorativo, è stata definita come il tempo tra l'assegnazione casuale e la prima recidiva, un nuovo tumore primario del colon, e la morte a causa della tossicità correlata al trattamento o tumore del colon qualora la ricaduta non sia stata documentata. I pazienti senza una ricaduta documentata e i pazienti che sono deceduti per cause non correlate al tumore del colon o del trattamento in studio sono stati definiti *censored*. L'analisi primaria è stata effettuata sulla popolazione *intention-to-treat*. L'analisi della sicurezza è stata effettuata sulla popolazione randomizzata ad un trattamento che aveva ricevuto almeno una dose di farmaco.

La popolazione *intention-to-treat* comprendeva 1.886 pazienti, a 944 pazienti è stato assegnato in modo randomizzato XELOX e a 942 è stato assegnato in modo randomizzato FU/FA (*Mayo Clinic*, n=664; *Roswell Park*, n=278).

Dopo 57 mesi di follow-up per l'analisi primaria, 295 pazienti (31,3%) nel gruppo XELOX hanno avuto recidive, ha sviluppato un nuovo tumore primario del colon, o sono deceduti rispetto a 353 pazienti (37,5%) nel gruppo FA/FU (HR per DFS, 0,80, 95% CI: 0,69-0,93; p=0,0045). Il tasso a 3 anni di DFS è stato 70,9% con XELOX e 66,5% con FU/FA. L'HR dell'OS per XELOX rispetto a FU/FA è stata di 0,87 (95% CI: 0,72-1,05; p=0,1486). La OS a 5-anni per XELOX e FU/FA è stata 77,6% e 74,2%, rispettivamente. La RFS è risultata maggiore con XELOX rispetto a FU/FA (HR 0,78; 95% CI: 0,67-0,92; p=0,0024). Il tasso a 3 anni di RFS per XELOX e FU/FA è stato 72,1% e 67,5%, rispettivamente. Gli eventi avversi di grado 3-4 associati al trattamento sono stati documentati nel 55% di pazienti nel gruppo XELOX e nel 47% di pazienti nel gruppo FU/FA (p<0,05). Come anticipato con oxaliplatino, la tossicità neurosensoriale si è manifestata nell'78% di pazienti del gruppo XELOX (grado 3-4, 11%) vs 8% di pazienti (grado 3-4, <1%) del gruppo FU/FA. La neurotossicità si è protratta dopo la fine del trattamento in entrambi i gruppi (XELOX, 68% dei pazienti affetti; FU/FA 43%). XELOX rispetto a FU/FA è stato associato con meno neutropenia di grado 3-4 (9% vs 16%), neutropenia febbrile (<1% vs 4%) e stomatiti (<1% vs 9%). Tuttavia, XELOX rispetto a FU/FA è stato associato ad un tasso maggiore di sindrome mano-piede di grado 3 (5% vs <1%) e trombocitopenia di grado 3-4 (5% vs <1%).

In conclusione, l'introduzione di oxaliplatino in concomitanza alla capecitabina orale somministrata secondo il regime di trattamento testato in questo studio, aumenta la DFS in pazienti con tumore del colon al III stadio e rappresenta una scelta addizionale di trattamento in pazienti con malattia al III stadio.

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato da Hoffmann-La Roche. Alcuni autori hanno dichiarato conflitto di interesse in quanto impiegati o proprietari di azioni di aziende farmaceutiche, o per aver ricevuto compensi per consulenze e finanziamenti per la ricerca da parte di aziende farmaceutiche.

Parole chiave: oxaliplatino in combinazione con capecitabina, studio randomizzato multicentrico, tumore del colon al III stadio

Riferimenti bibliografici

Haller et al., *Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer*. J Clin Oncol 2011;29:1465-71

- Dispositivi medici in evidenza -

Stent a rilascio di farmaco inglobato in microsferi: microsferi di acido poli-D,L-lattico-co-glicolico (PLGA) integrate nel rivestimento di idrogeli per il rilascio locale e prolungato di agenti antirestenosi

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni l'evoluzione tecnologica si è focalizzata nello sviluppo di stent a rilascio di farmaci biotecnologici altamente instabili in vivo (ad esempio fattori di crescita) con proprietà idrofiliche che, se dispersi omogeneamente su superfici polimeriche, sarebbero rilasciati troppo velocemente per produrre un effetto farmacologico prolungato, specialmente in caso di restenosi. Scopo dello studio è stata la messa a punto di stent a rilascio di farmaco di natura idrofila, in maniera controllata e prolungata nel tempo.

All'Università di Napoli è stata messa a punto una nuova tipologia di stent a rilascio di farmaco, inglobato in microsferi (MIDES) biodegradabili di acido poli(D,L-lattico-co-glicolico) o PLGA, integrate completamente in un rivestimento idrogel polimerico, il poli(idrossi-etil-metacrilato) o pHEMA. Per la realizzazione delle microparticelle è stato usato il PLGA 50-50 (lattico/glicolico %) con due diversi Resomer il RG506 e RG502H, che differiscono tra loro per la viscosità intrinseca, maggiore per il resomer RG506 e minore per il RG502H. La morfologia e le dimensioni delle microparticelle sono state analizzate tramite microscopia elettronica e confocale. All'interno delle microsferi RG506 e RG502H è stata incapsulata il polimero fluorescente di isotiocianato-destrano di rodamina (Dex502H e Dex506) o di fluoresceina, come modello di molecola idrofila. La quantità di polimero caricata all'interno delle microsferi è stata valutata con il metodo di estrazione con solvente ed analisi allo spettrofotometro. Il rilascio in vitro dai vettori microparticellari è stato determinato in soluzione tampone a tempi stabiliti con analisi spettrofotometrica di campioni di mezzo di incubazione. Per le prove di rivestimento degli stent con un sottile layer di pHEMA è stata usata una tecnica spray modificata basata sul movimento rotatorio dello stent durante il rivestimento con l'aerografo. I MIDES ottenuti sono stati analizzati per morfologia, presenza e contenuto di microsferi fluorescenti, quantità totale di sonda fluorescente e cinetica di rilascio in vitro della sonda.

Le microsferi di PLGA, caricate con destrano fluorescente (Rod-Dex), sono state preparate in alta resa con Dex502H e Dex506, aventi rispettivamente un diametro medio pari a $4,4 \pm 1,2$ e $8,4 \pm 2,7$ μm . La sonda fluorescente a base di destrano è stata incapsulata con alta efficienza nei vettori microparticellari ed omogeneamente dispersa nella matrice polimerica delle microsferi. Il rilascio di Rod-Dex è risultato seguire una cinetica bimodale diversa nelle due formulazioni: per il Dex502H pari al $63,8 \pm 9,3\%$ dopo 6 h e poi a rilascio controllato per un mese, mentre per il Dex506 è stata pari al $12,4 \pm 1,9\%$ dopo 6 h e poi a rilascio costante per 35 giorni. La quantità effettiva di microsferi inglobate nel MIDES è risultata dipendere dalla formulazione delle microsferi. La tecnica modificata di rivestimento ha permesso di inglobare nel sottile layer di pHEMA $0,02 \pm 0,001$ mg di Dex502H (pari a circa 2 μg di Rod-Dex per stent con una dose di caricamento di 1,4 $\mu\text{g}/\text{cm}$) mentre è stata caricata una quantità significativamente inferiore ($0,006 \pm 0,0005$ mg/stent, corrispondente a circa 0,8 μg di Rod-Dex per stent con una dose di caricamento di 0,6 $\mu\text{g}/\text{cm}$) nel caso di Dex506. Le condizioni di evaporazione del solvente durante la fase di rivestimento sono state determinanti per ottenere uno strato superficiale uniforme di microparticelle pari a 10 μm . Infine la cinetica di rilascio in vitro di Rod-Dex dal MIDES è risultata dipendere significativamente

dalla formulazione delle microsfele (ad esempio dal tipo di PLGA impiegato): dopo un iniziale picco di rilascio di Rod-Dex (pari al 4% e 10% dopo 30 min rispettivamente per il Dex502H e il Dex506) il MIDES-Dex502H ha dimostrato un più rapido rilascio di Rod-Dex rispetto al MIDES-Dex506 che è risultato rilasciare il fluoroforo con un tasso praticamente costante per 35 giorni. In entrambi i casi, però, la quantità rilasciata di Rod-Dex è stata significativamente inferiore a quella osservata con le corrispondenti microsfele, principalmente nella fase iniziale.

In conclusione con questa nuova tecnologia di MIDES è possibile superare i limiti degli attuali stent, incapsulando in microparticelle di PLGA, molecole idrofile di farmaco in grande quantità e regolare il profilo cinetico di rilascio, modificando le proprietà delle microsfele in termini di peso molecolare del polimero, rapporto matrice idrofobica-idrofila, macro e mesoporosità della formulazione finale.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: restenosi, stent, microsfele

Riferimento bibliografico

Indolfi L et al. Microsphere-integrated drug-eluting stents: PLGA microsphere integration in hydrogel coating for local and prolonged delivery of hydrophilic antirestenosis agents. *Biomed Mater Res A*. 2011;97:201-11.

Uso improprio di dispositivi intravascolari: uno studio prospettico

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

A fronte di un'ampia letteratura sulle complicanze dovute all'uso di cateteri intravascolari e sui fattori di rischio, l'uso improprio di cateteri intravascolari in pazienti ospedalizzati risulta non adeguatamente studiato.

Lo studio in oggetto ha lo scopo di sviluppare definizioni per l'appropriatezza d'uso dei dispositivi intravascolari, stimare la frequenza dell'uso improprio ed esaminarne fattori di rischio e *outcome* associati in pazienti ospedalizzati.

A tal scopo, lo studio, condotto tra ottobre e dicembre 2007 presso il *Nebraska Medical Center*, ha incluso 436 pazienti (età media $50,7 \pm 19,2$ anni; di cui il 57,8% donne) con cateterismo periferico o centrale. Sono stati quindi raccolti i dati demografici quali età, sesso, la durata del ricovero; la storia medica e la diagnosi; gli esiti quali la mortalità, la riammissione in ospedale entro 30 giorni, e il ricovero in Unità di Terapia Intensiva. Sono state inoltre registrate le informazioni relative al dispositivo intravascolare: tipo (periferico o centrale), sito di inserzione, durata d'uso, complicanze associate al dispositivo (eritema o edema al sito di inserzione, flebite, trombosi, tromboflebite, infezioni).

Appropriatezza d'uso del catetere intravascolare, assegnata giornalmente, è stata definita come almeno un uso in 24 h di un catetere centrale o periferico per una o più delle seguenti indicazioni: (i) necessità di veicolare fluidi per via intravenosa, emoderivati, medicazioni intravenose o nutrizione parenterale totale, (ii) necessità di monitoraggio dello stato emodinamico; (iii) emodialisi (iv) accesso intravenoso per la disritmia cardiaca (v) disponibilità dell'accesso intravenoso (in questo caso il catetere doveva essere stato usato almeno una volta nelle 48 h dall'inserzione). Ogni catetere centrale e periferico posizionato in un paziente nell'arco di un giorno è stato considerato come un giorno-catetere. Nel caso dell'uso di più farmaci incompatibili o di nutrizione parenterale totale, l'uso di cateteri multipli è stato considerato appropriato. È stato definito uso improprio solo quando il catetere è stato lasciato per un tempo differente da quello specificato. Alla fine dello

studio sono stati calcolati il numero di cateteri usati, il numero totale di giorni-catetere, di giorni-catetere appropriato e di gironi-catetere improprio.

In totale sono stati registrati 2909 gironi di ospedalizzazione con una media di 6,7 per paziente. L'incidenza di mortalità è stata del 1,8%, di riammissione ospedaliera entro 30 giorni del 21,3%, di ricovero in Unità di Terapia Intensiva 5,7%, di complicanze associate al catetere 17,7%. Sono stati usati 876 dispositivi intravascolari (in media $2,0 \pm 1,3$ dispositivi/paziente), di cui la maggior parte periferici (86,2%; n=755), i rimanenti 121 dispositivi erano cateteri venosi centrali inseriti in 97 pazienti (51 cateteri venosi centrali inseriti perifericamente, 31 nella vena porta, 39 cateteri non tunnellizzati). Le indicazioni d'uso più comuni: necessità di veicolare fluidi per via intravenosa, emoderivati, medicazioni intravenose o nutrizione parenterale totale (n=424). In totale, i giorni-catetere sono risultati 3806 (durata media 8,7 giorni/paziente). Il 48,9% dei pazienti (n=213) ha avuto almeno 1 giorno di uso improprio per un totale di 1179 giorni-catetere improprio (31,0%). Dall'analisi dei dati è risultato che età, numero di cateteri utilizzati e durata totale della cateterizzazione potevano considerarsi fattori di rischio per l'uso improprio ($p < 0,05$). L'uso improprio è stato associato con l'aumento dei ricoveri in Unità di Terapia Intensiva ($p < 0,05$) e con la lunghezza dell'ospedalizzazione ($4,9 \pm 4,3$ giorni per l'appropriatezza d'uso vs $8,5 \pm 12,6$ giorni per l'uso improprio; $p < 0,05$). L'uso del catetere venoso centrale non è risultato predittivo di uso improprio del dispositivo.

In conclusione dallo studio è emerso che l'uso improprio di dispositivi intravascolari è un fenomeno comune nei pazienti ospedalizzati ed è fortemente associato ad esiti avversi associati al dispositivo. Gli autori auspicano che questo studio possa costituire la base per sviluppare strategie di riduzione dell'eccessivo uso di dispositivi intravascolari consentendo così una riduzione degli eventi avversi associati a morbidità e mortalità, nonché un contenimento della spesa sanitaria.

Parole chiave: cateteri, dispositivi intravascolari, appropriatezza d'uso

Riferimento bibliografico:

Tiwari MM et al., Inappropriate intravascular device use: a prospective study. *J Hosp Infect.* 2011; Epub PMID:21507524



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

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

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D’Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Carla Scollo (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: webmaster@sifweb.org

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”](#)

DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della

Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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