



## Newsletter numero 120 del 01.04.2013

**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

- Omalizumab per il trattamento dell'orticaria idiopatica cronica o spontanea
- Uso ambulatoriale di inibitori di pompa protonica negli Stati Uniti nel periodo 2002-2009
- Distribuzione e profili di suscettibilità agli antibiotici di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti e meticillino-sensibili in un ambulatorio dermatologico
- Exemestane vs Anastrozolo in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio precoce: (NCIC Clinical Trials Group) MA.27, uno studio di fase III.
- Ondansetron in gravidanza e rischio di *outcome* fetali avversi
- Metformina e sulfoniluree in relazione al rischio di cancro in pazienti con diabete di tipo II: una meta-analisi di dati primari di studi pubblicati
- Impatto di natalizumab sul miglioramento della deambulazione nella sclerosi multipla secondariamente progressiva e recidivante-remittente disabilitante
- Valutazione dell'efficacia della ranolazina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e angina cronica stabile: risultati dello studio clinico randomizzato TERISA (*Type 2 diabetes Evaluation of Ranolazina in Subjects with chronic stable Angina*)

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Fattibilità di un sistema di sorveglianza attivo per Dispositivi Medici: il programma CART
- Controllo notturno della glicemia attraverso l'utilizzo di un pancreas artificiale
- Complicanze infettive conseguenti ad infusione di baclofen intratecale tramite pompa impiantabile in una popolazione pediatrica

**Omalizumab\* per il trattamento dell'orticaria idiopatica cronica o spontanea**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'orticaria idiopatica cronica (detta anche cronica spontanea) è definita come prurito persistente per almeno 6 settimane, con o senza angioedema, e senza apparente innesco esterno. Questa condizione di solito ha una durata prolungata, da 1 a 5 anni (nel 11-14% dei pazienti dura oltre 5 anni) e determina effetti dannosi sulla salute fisica emotiva sia su quella psicologica del paziente. Gli antistaminici anti-H1 non sedativi sono attualmente i farmaci scelti per il trattamento iniziale e gli unici autorizzati per il trattamento di questa patologia. Tuttavia, la maggioranza dei pazienti è resistente a tali farmaci, anche quando utilizzati a dosi 3-4 volte superiori a quelle approvate.

Altri farmaci che possono essere utilizzati sono gli antistaminici anti-H2, gli antagonisti del recettore dei leucotrieni, i glucorticoidi sistemici, la ciclosporina, l'idrossiclorochina, il dapsons, il metrotressato, la sulfasalazina e immunoglobuline endovena, ma essi non hanno ricevuto l'approvazione ufficiale per il trattamento dell'orticaria idiopatica cronica, i dati disponibili su questi sono limitati e le terapie a lungo termine possono essere associate a notevoli eventi avversi.

Tra le cause dell'orticaria idiopatica, oltre ad un rilascio di istamina dai mastociti cutanei sembrano giocare un ruolo importante i basofili e le IgE. Omalizumab è un anticorpo monoclonale approvato per il trattamento dell'asma allergica che riduce i livelli di IgE libere e del recettore ad alta affinità per IgE, importanti nell'attivazione dei mastociti e dei basofili. Alcuni studi hanno mostrato che omalizumab sopprime le reazioni cutanee mediate da allergeni e quindi potrebbe essere efficace nei pazienti con orticaria idiopatica cronica che non rispondono al trattamento con antistaminici. Altri 2 studi di fase II, randomizzati e controllati con placebo che includevano 139 pazienti hanno rinforzato i precedenti risultati, dimostrando che omalizumab può essere efficace sui sintomi dei pazienti con orticaria idiopatica cronica.

Questo lavoro riporta i risultati del primo di tre studi di fase III su pazienti con orticaria idiopatica cronica, in cui sono stati valutati gli effetti di 3 dosi di omalizumab rispetto al placebo.

È stato condotto uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo durante il quale è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di omalizumab per 28 settimane in adulti e adolescenti (>12 anni) con orticaria idiopatica cronica non rispondenti a antistaminici anti-H1. Dopo uno *screening* di 2 settimane, i pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi per ricevere 3 diverse dosi sottocutanee di omalizumab (75 mg, 150 mg, 300 mg) o placebo. Le dosi sono state selezionate sulla base dei risultati di un precedente studio di fase II. Le dosi sono state somministrate ad intervalli di 4 settimane e per assicurare la cecità del trattamento ogni dose è stata somministrata da un clinico non coinvolto nelle valutazioni dei sintomi. Il periodo di trattamento di 12 settimane è stato seguito da un *follow up* di 16 settimane. I pazienti hanno utilizzato un diario elettronico per registrare i dati e hanno continuato a ricevere dosi stabili di antistaminici anti-H1 prescritti prima della randomizzazione. Ai pazienti è stato concesso l'impiego di difenidramina (25 mg) per il sollievo dal prurito (massimo 3 dosi giornaliere).

Sono stati inclusi soggetti tra 12 e 75 anni (18-75 anni in Germania), con orticaria idiopatica cronica di almeno 6 mesi, presenza di eruzioni associate a prurito per almeno 8 settimane consecutive prima dell'arruolamento nonostante l'uso di antistaminici anti-H1, un *Urticaria Activity Score*<sup>#</sup> a 7 giorni (UAS7) di 16 o più (su una scala da 0 a 42 con i punteggi più alti indicanti una maggiore attività e una *differenza minima importante (MID)*\*\* da 9,5 a 10,5), un punteggio sulla gravità del prurito settimanale di 8 o più (su una scala da 0 a 21, con i punteggi più alti indicanti un più severo prurito e un MID  $\geq 5$ ) durante i 7 giorni prima della randomizzazione (settimana 0), un punteggio di 4 o più nell'UAS (da 0 a 6, con i punteggi più alti che indicano una maggiore attività), valutata da un medico in almeno uno dei giorni di *screening*, e l'impiego di una dose autorizzata di un antistaminico H1 di seconda generazione per orticaria cronica idiopatica per almeno 3 giorni consecutivi immediatamente precedenti la visita di *screening* avvenuta 14 giorni prima della randomizzazione, e che avessero i dati del diario elettronico per i 7 giorni precedenti la randomizzazione.

I criteri di esclusione erano rappresentati da: cause di orticaria cronica chiaramente definite (ad esempio orticaria fisica), terapia cronica con glucocorticoidi sistemici, idrossiclorochina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamide, o immunoglobuline per via endovenosa per qualsiasi indicazione entro i 30 giorni precedenti, l'uso di antistaminici anti-H2 o di antagonisti del recettore dei leucotrieni entro 7 giorni precedenti la visita di *screening* (14 giorni prima randomizzazione), l'uso di antistaminici anti-H1 a dosi superiori a quelle autorizzate entro 3 giorni precedenti la visita di *screening* anamnesi positiva per neoplasie, peso < 20kg, nota ipersensibilità a omalizumab, trattamento con omalizumab nell'anno precedente, o gravidanza. I pazienti hanno registrato i loro *outcome* tramite il diario elettronico riportando ogni mattina e ogni sera il punteggio sulla severità del prurito (0=nessuno; 1=lieve; 2=moderato; 3=severo), il numero di *rash* (0=nessuno; 1=da 1 a 6; 2=da 7 a 12; 3=>12, con un MID da 5 a 5,5 per la media settimanale), e il punteggio per la grandezza del pomfo più grande (0=nessuno; 1=<1,25 cm; 2=da 1,25 a 2,5 cm; 3=> 2,5 cm, con un MID da 4,5 a 5 per la media settimanale). Sono state inoltre riportate quotidianamente le limitazioni nelle attività quotidiane e nel sonno (scala da 0 a 3, in ordine crescente), e l'uso di difenidramina (da 0 a 9 compresse), la presenza di angioedema (sì o no) e del suo trattamento e qualsiasi contatto con un operatore sanitario. I punteggi giornalieri medi per la severità del prurito ed il numero di *rash* sono stati sommati ogni settimana per ottenere l' *UAS7*. I pazienti hanno infine completato l'Indice Dermatologico sulla Qualità della Vita (da 0 a 30, con i punteggi più alti indicanti una peggiore qualità di vita e un MID tra 2,24 e 3,10) al basale e dopo 4, 12, 28 settimane ed il questionario per l'orticaria cronica sulla qualità di vita (da 0 a 100, con i punteggi maggiori che indicano una peggiore qualità di vita) al basale e alle settimane 12 e 28. L'*endpoint* primario è stata la valutazione dei cambiamenti dal basale alla 12° settimana nel punteggio sulla gravità del prurito (calcolato come somma dello *score* giornaliero medio nei 7 giorni precedenti per la settimana 12 e come somma dello *score* giornaliero medio nei 7 giorni precedenti la randomizzazione per il basale). *Endpoint* secondari, valutati alla settimana 12, sono stati i cambiamenti rispetto al basale dell'*UAS7* e nel punteggio settimanale nel numero di *rash*, il tempo di una riduzione dal basale di almeno 5 punti nel punteggio settimanale sulla gravità del prurito, la proporzione di pazienti con *UAS7* < 6, il numero di soggetti con un MID settimanale nel punteggio sulla gravità del prurito, le variazioni dal basale nello *score* per la grandezza del pomfo più grande, cambiamenti nel punteggio totale dell'Indice Dermatologico sulla qualità di vita rispetto al basale, e la proporzione di giorni senza angioedema dalla 4° alla 12° settimana.

La sicurezza del trattamento è stata valutata registrando e monitorando la frequenza e gravità delle reazioni avverse dovute al trattamento ed di eventi avversi seri.

Sono stati randomizzati 323 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di omalizumab in aggiunta alla dose stabile pre-randomizzazione di antistaminici anti-H1. L'interruzione del trattamento e quella dello studio si è avuta nel 6% e nel 10% dei pazienti rispettivamente. L'età media era di 42,5±12,5 anni, il 76% dei partecipanti erano donne, l'85% erano bianchi, il peso medio era di 82,4±21,9 Kg per un BMI medio di 29,8±7,3. I livelli di IgE al basale erano elevati: 168,2±231,9 UI/ml, con un valore mediano di 78 UI/ml (valori di riferimento: 13-127). La durata media dell'orticaria a partire dalla diagnosi è stato di 6,5±8,6 anni, con un numero medio di farmaci assunti in precedenza pari a 4,3±2,7.

L'*UAS* medio in clinica è stato di 5,3±0,7 mentre quello a 7 giorni di 30,7±6,8; il punteggio settimanale sulla gravità del prurito è stato di 14,0±3,7 e lo *score* per numero di *rash* di 16,7±4,3. L'angioedema era presente nel 41% dei pazienti nella settimana precedente la randomizzazione.

Il punteggio settimanale sulla gravità del prurito al basale era di circa 14 in tutti e quattro i gruppi di studio. Alla settimana 12, la media (± DS) della variazione rispetto al basale del punteggio settimanale sulla severità del prurito era -5,1 ± 5,6 nel gruppo placebo, -5,9 ± 6,5 nel gruppo 75 mg (p= 0,46), -8,1 ± 6,4 nel gruppo 150 mg (p= 0,001), e -9,8 ± 6,0 nel gruppo da 300 mg (p <0,001). La riduzione dal basale nel punteggio settimanale sulla gravità del prurito è stata simile nelle 3 dosi ed è stata migliore rispetto al placebo nei *time point* precedenti la 12° settimana. Dopo la 12° settimana lo *score* è aumentato nei 3 gruppi di pazienti trattati con omalizumab fino a raggiungere valori prossimi a quelli del placebo, senza tornare ai valori basali per tutta la durata del *follow-up*.

La maggior parte degli *outcome* secondari alla settimana 12 hanno mostrato simili effetti dose-dipendente, eccetto che per la differenza nel numero di giorni senza angioedema dalla 4° alla 12° settimana che ha raggiunto la significatività solo nel gruppo trattato con 300 mg di omalizumab.

Dopo 12 settimane lo score settimanale medio per il numero di *rash* per tutti i 3 gruppi trattati era aumentato e ha raggiunto valori simili al placebo, senza tornare al basale per la durata del *follow-up*. L'analisi dei punteggi ottenuti dal questionario per l'orticaria cronica sulla qualità di vita ha mostrato risultati simili a quelli degli altri *endpoint* valutati nello studio.

Dall'analisi *post-hoc* alla 12° settimana è emerso che la proporzione di pazienti completamente liberi da orticaria è stata del 10% nel gruppo placebo, e del 18%, 23% e 53% nei gruppi trattati con omalizumab 75 mg, 150 mg e 300 mg rispettivamente. I pazienti che hanno presentato punteggio 0 nell' *UAS7* sono stati il 5%, 16%, 22% e 44% rispettivamente.

Al basale, il numero medio di compresse di difenidramina è stato di  $7,3 \pm 7,8$  compresse per settimana. Il cambiamento rispetto al basale è stato di  $-2,3 \pm 6,1$  per il trattamento con 75 mg di omalizumab ( $p=0,91$ ),  $-3,7 \pm 6,0$  per il gruppo 150 mg ( $p=0,07$ ) e  $-4,1 \pm 5,4$  nel gruppo trattato con la dose di 300 mg ( $p=0,01$ ) rispetto al  $-2,2 \pm 5,0$  del placebo.

Per quanto concerne la sicurezza del trattamento la percentuale di pazienti che ha presentato almeno un evento avverso è risultata simile nei vari gruppi: 61% nel placebo, 59% nel gruppo 75 mg, 67% nel gruppo 150 mg, 65% nel gruppo 300 mg. Durante le 28 settimane di studio sono state riportate 9 reazioni avverse gravi, 5 delle quali nei soggetti ricevuti omalizumab alla dose di 300 mg (6%), 2 nel placebo (3%) e una ciascuna nei due gruppi restanti (1% per ciascuno). La maggior parte delle reazioni avverse si è avuta nei soggetti appartenenti ai gruppi trattati con 150 e 300 mg di omalizumab durante il periodo di *follow-up* quando non veniva somministrato il farmaco. Non si sono verificati decessi o *shock* anafilattico non sono stati registrati squilibri d'organo, ad eccezione di cefalea che sono stati riportati soprattutto nel gruppo trattato alla dose di 150 mg.

Omalizumab, alle dosi di 150 mg e 300 mg e somministrato ad intervalli di 4 settimane, determina una diminuzione dei sintomi e dei segni clinici di orticaria cronica idiopatica in pazienti che erano rimasti sintomatici nonostante l'uso di antistaminici anti-H1.

**Parole chiave:** omalizumab, orticaria idiopatica cronica, studio di fase III

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato da Genentech e Novartis Pharma. Alcuni Autori sono dipendenti da Genentech e Novartis. Altri Autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da diverse Aziende Farmaceutiche, incluse Genentech e Novartis.

**Riferimento bibliografico:**

Maurer, M. Et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.

**Note:**

\* **Omalizumab** in Italia è approvato in adulti e adolescenti (di età  $\geq 12$  anni) come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave e persistente, di accertata natura IgE mediata.

# La **Urticaria Activity Score** è una scala che consiste nella somma del punteggio relativo al numero dei pomfi e di quello relativo al prurito. Il punteggio relativo ai pomfi è suddiviso in:

0: < 10 piccoli pomfi (diametro < 3 cm)

1: 10. a 50 pomfi piccoli o meno di 10 pomfi di grandi dimensioni (diametro > 3 cm),

2: > 50 pomfi di piccole dimensioni o 10-50 pomfi di grandi dimensioni,

3: quasi tutto il corpo è coperto

La gravità del prurito va da 0 a 3: 0: nessuno, 1: lieve, 2: moderata e 3: grave.

\*\* **Differenza Minima Importante (MID):** la più piccola differenza di un punteggio in un dominio di interesse che i pazienti percepiscono come benefico e che comporterebbe, in assenza di effetti collaterali o costi eccessivi, un cambiamento nella gestione del paziente.

**Uso ambulatoriale di inibitori di pompa protonica negli Stati Uniti nel periodo 2002-2009**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il ricorso eccessivo ai servizi sanitari é spesso additato come causa di aumento dei costi e come indicatore di scarsa qualità del servizio. In particolare, é stato registrato un aumento dell'uso degli inibitori di pompa protonica (IPP) dalla loro introduzione sul mercato (alla fine degli anni '80) ad oggi. Nonostante siano ampiamente considerati farmaci sicuri, gli IPP sono stati recentemente associati ad un aumento del rischio di polmoniti e fratture. Pertanto, un uso eccessivo potrebbe in maniera ingiustificata esporre i pazienti a tali rischi e contribuire ad un aumento dei costi a carico del servizio sanitario.

Questo studio riporta una stima aggiornata del *trend* di utilizzo di IPP in ambito ambulatoriale statunitense e dei potenziali motivi di questo andamento. Sono state valutate le variazioni nella prevalenza di nuove prescrizioni di IPP e nelle loro indicazioni d'uso e quelle nell'utilizzo degli antistaminici anti-H<sub>2</sub>.

Sono stati utilizzati i dati relativi al periodo 2002-2009 del *National Ambulatory Medical Care Survey* (NAMCS) e del *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* (NHAMCS), due indagini annuali condotte dal *National Center for Health Statistic* (NCHS) del *Center of Disease Control* (CDC) su un campione rappresentativo nazionale di visite presso gli studi dei medici di famiglia e gli ambulatori.

Le indagini hanno registrato le caratteristiche demografiche di medici e pazienti e le informazioni cliniche ad ogni visita: oltre fino a tre diagnosi mediche codificate secondo la ICD-9CM e tre motivi di visita in base alla sintomatologia, fino a otto farmaci tra quelli già assunti dal paziente e quelli prescritti al momento della visita (inclusi gli OTC).

Lo studio prevedeva un'analisi sul *trend* dell'uso degli IPP dal 2002 al 2009 e un'analisi *cross-sectional* relativa al 2009. Sono stati inclusi nello studio i dati dei pazienti con età  $\geq 18$  anni e visitati dal medico.

É stata calcolata come misura primaria il numero e la percentuale di IPP - omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo (*tutti questi principi attivi sono in commercio in Italia, NdR*), escluso il dexlansoprazolo introdotto negli Stati Uniti nel 2009 - che ad ogni visita erano prescritti, ordinati, dispensati o somministrati al paziente o già in uso. Sono state anche considerate le nuove prescrizioni di IPP, l'uso di anti-H<sub>2</sub> (ranitidina, cimetidina, famotidina) e le indicazioni d'uso al fine di valutare se queste variabili avessero influenzato il *trend* prescrittivo degli IPP.

I principali fattori predittivi valutati erano: anno di calendario (2002-2009), età, sesso e etnia del paziente, patologie croniche (numero: 0, da 1 a 3, 3), modalità di pagamento (assicurazione privata, *Medicare*, *Medicaid*, o altro), tipo di specializzazione del medico (medico di famiglia, specialista, chirurgo) e modalità di pratica clinica (studio medico, ambulatorio, centri di cura predisposti dalle assicurazioni, ambulatorio ospedaliero, o altro). I IPP sono stati proposti per l'uso in base: alle diagnosi effettuate ad ogni visita (reflusso gastroesofageo, ulcera o emorragia gastrointestinale, esofagite, esofago di Barrett, varici esofagee, dispepsia, gastrite, infezione da *Helicobacter Pylori*, carcinoma all'esofago o allo stomaco, epatite o patologia epatica); ai disturbi riferiti dal paziente o ai potenziali sintomi prodromici di una diagnosi gastrointestinale (sanguinamento gastrointestinale, bruciore retro sternale, dolore addominale, dolore al petto o tosse); e in base all'assunzione di farmaci che richiedono una profilassi gastrointestinale (FANS, antiaggreganti piastrinici, corticosteroidi).

Al fine di raggruppare medico e pratica clinica e di fornire stime nazionali, le analisi sono state eseguite per visita e non per paziente, usando un campionamento pesato delle visite. Il test *Pearson chi-squared* é stato utilizzato per confrontare le caratteristiche di medici e pazienti tra due periodi di studio, 2002-2003 e 2008-2009. L'analisi di regressione logistica lineare é stata applicata per valutare l'influenza di tali caratteristiche sul *trend* d'uso degli IPP. Relativamente al periodo 2008-2009, é stata stimata l'associazione tra uso di IPP e le caratteristiche dei pazienti, dei medici e della pratica clinica, tramite il test *Pearson chi-squared* e l'analisi di regressione logistica multivariata. Le analisi sono state ristrette anche al gruppo di pazienti in trattamento con IPP ma senza diagnosi clinica di patologia gastrointestinale, né disturbi né uso concomitante di farmaci che richiedono profilassi gastrointestinale.



In generale, è stato registrato un aumento del numero di visite ambulatoriali negli Stati Uniti da 772 a 919 milioni tra il 2002 e il 2009. I pazienti visitati nel periodo 2008-2009, rispetto a quelli nel periodo 2002-2003, erano più anziani ( $\geq 65$  anni: 48% vs 40%, rispettivamente), avevano più probabilità di essere assicurati con *Medicare* (46% vs 36%) e di essere visitati presso gli ambulatori (3% vs 0,2%). Nel periodo 2002-2009, è stato registrato un aumento del numero di visite correlate all'uso di IPP da 30 a 84 milioni, con un aumento percentuale generale di IPP da 4% a 9% ( $p < 0,001$ ). Confrontando gli stessi anni, è emerso un significativo aumento dell'uso di omeprazolo (0,9% vs 3,9%,  $p < 0,001$ ), esomeprazolo (0,9% vs 2,3%,  $p < 0,001$ ) e pantoprazolo (0,6% vs 1,6%,  $p < 0,001$ ). Entrambi i *trend* sono stati confermati anche dalle analisi corrette per le variazioni delle caratteristiche demografiche di paziente, medico e pratica clinica.

Dall'analisi ristretta al periodo 2008-2009, gli utilizzatori di IPP, rispetto ai non utilizzatori, erano più anziani ( $\geq 65$  anni: 50% vs 30%, rispettivamente,  $p < 0,001$ ) e con una malattia più avanzata (con almeno una patologia cronica: 82% vs 64%,  $p < 0,001$ ), più visitati dal medico di famiglia (55% vs 51%,  $p < 0,001$ ) o da uno specialista (34% v. 27%;  $p < 0,001$ ) che da un chirurgo (11% vs 22%;  $p < 0,001$ ).

Tra il 2006 e il 2009, sono state documentate nuove prescrizioni di IPP solo nell'1% delle visite, con un andamento costante negli anni ( $p = 0,03$ ). In tutto il periodo di studio, l'uso di anti- $H_2$  è aumentato leggermente ma significativamente (1,1% vs 1,6%;  $p = 0,04$ ). La maggior parte delle prescrizioni di IPP registrate durante le visite non aveva indicazione d'uso per IPP. In particolare, nel 63% delle visite di utilizzatori di IPP registrate nel 2009 non è stato documentato nessun disturbo riferito dal paziente, nessuna diagnosi gastrointestinale né uso concomitante di farmaci ad alto-rischio.

In linea con il *trend* in crescita a livello mondiale, negli Stati Uniti è stato riportato un aumento di quasi tre volte dell'uso di IPP in ambito ambulatoriale, dal 4% registrato nelle visite nel 2002 fino a quasi il 10% nel 2009. Tuttavia, la maggioranza delle prescrizioni di IPP non aveva l'indicazione d'uso, suggerendo un possibile abuso di IPP piuttosto che di un uso appropriato.

Tenendo in considerazione le caratteristiche metodologiche dello studio, possibili limitazioni sono intrinseche alla natura dei database selezionati. Anzitutto le analisi sono state effettuate sul numero delle visite piuttosto che sui pazienti, il che potrebbe riflettere una correlazione non corretta tra numero di pazienti e numero di visite o che gli utilizzatori di IPP potrebbero sottoporsi ad un numero maggiore di visite rispetto ai non utilizzatori. Oltretutto, non si può escludere la possibilità di informazioni mancanti relativamente a sintomi riferiti dal paziente, piuttosto che diagnosi o prescrizioni concomitanti, risultando in una possibile sovrastima dell'uso inappropriato degli IPP.

**Parole chiave:** inibitori di pompa protonica, visite ambulatoriali, farmacoutilizzazione.

#### Riferimento bibliografico

Rotman SR and Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. Ambulatory setting, 2002-2009. *Plos One* 2013; 8 (2); e56060.

### **Distribuzione e profili di suscettibilità agli antibiotici di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti e meticillino-sensibili in un ambulatorio dermatologico**

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

Lo *Staphylococcus Aureus* è la causa più comune di infezioni a carico della pelle e dei tessuti molli negli Stati Uniti e i suoi due principali sottotipi sono: *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA). Un'infezione da MRSA è definita comunitaria (Community Associated, CA) se si sviluppa in un soggetto senza una storia di isolamento di un MRSA o se la coltura positiva si ottiene in ambito ambulatoriale o entro 48 ore dall'ospedalizzazione. A differenza della CA-MRSA, un'infezione da MRSA è definita associata alle cure mediche nel caso in cui il ceppo sia isolato entro 48 ore dall'ospedalizzazione in un

paziente con fattori di rischio per un'infezione resistente, quali la dialisi, una pregressa colonizzazione, un intervento chirurgico durante l'anno precedente, un dispositivo medico permanente o un catetere vescicale, o un ricovero in ospedale, hospice o casa di cura. MRSA causa più del 50% delle infezioni da *S. aureus* CA negli Stati Uniti, con una prevalenza ed un aumento delle infezioni cutanee variabili in base alle regioni geografiche.

Per questo motivo e per la scarsità dei dati disponibili nella dermatologia ambulatoriale, l'obiettivo primario è stato determinare quali fossero, in un ambulatorio dermatologico, le proporzioni relative di MRSA e MSSA e le loro variazioni.

Sono stati inoltre indagati i profili di sensibilità agli antibiotici di *S. aureus* isolati, al fine di orientare meglio le terapie antibiotiche empiriche.

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo sui dati raccolti da culture cutanee isolate annualmente tra il 1 gennaio 2005 e il 31 dicembre 2010 e mensilmente durante un periodo di 6 mesi dal 1 gennaio 2011 al 30 giugno 2011. I campioni cutanei sono stati prelevati da pazienti sia adulti che pediatrici, visitati presso l'ambulatorio di dermatologia dell'*University of Miami Hospital*. Dai dati disponibili (n=74) è stata calcolata un'età media dei pazienti di 36,5 ±22,2 (SD) anni. Dei 74 pazienti, 9 (12,2%) erano bambini e 65 (87,8%) adulti. Sono stati analizzati un totale di 387 ceppi di *S. aureus* isolati tra il 1 gennaio 2005 e il 30 giugno 2011 e per questi la proporzione relativa globale di MRSA e MSSA era 35,7% e 64,3% rispettivamente. Durante gli ultimi 6 mesi dello studio, la proporzione relativa di MRSA era 33,3%, mentre la proporzione relativa di MSSA era 66,7%. La proporzione relativa di MRSA dal 1 gennaio 2008 al 31 dicembre 2010, era significativamente superiore rispetto alla proporzione relativa dal 1 gennaio 2005 al 31 dicembre 2007 (45,3% vs 28,3%, p=0,001). La proporzione relativa di MRSA negli *S. aureus* isolati è aumentata del 17,0% nel corso degli ultimi 3 anni dello studio, rispetto ai 3 anni precedenti. Per quanto riguarda i profili di sensibilità di *S. aureus* agli antibiotici, sulla base dei risultati ottenuti gli antibiotici migliori per il trattamento empirico sia di MRSA che di MSSA sono trimetoprim/sulfametoxazolo o una tetraciclina. Tuttavia, è doveroso sottolineare che quando trimetoprim/sulfametoxazolo o una tetraciclina sono impiegati empiricamente per trattare *S. aureus*, è necessaria l'associazione con un altro antibiotico per la possibile evenienza di un'infezione da streptococchi di gruppo A. Clindamicina o eritromicina possono essere considerate opzioni terapeutiche, ma MRSA e MSSA non sono sensibili a questi due antibiotici; eritromicina è infatti una scelta sbagliata per MRSA. Quando un MRSA isolato è resistente all'eritromicina ma sensibile alla clindamicina, è importante effettuare un *D-zone test* (\*) per rilevare la presenza di geni *erm* prima dell'inizio della terapia con clindamicina. In base alla regione geografica, dal 25% al 51% dei CA-MRSA isolati sono positivi al *D-zone test*, suggerendo l'inefficacia della terapia con clindamicina. Inoltre, circa il 70% dei CA-MRSA isolati negli ultimi 6 mesi dello studio erano resistenti all'eritromicina, suggerendo che la prevalenza di CA-MRSA con geni *erm* tra la popolazione può essere elevata, anche se, tuttavia, non ci sono dati a questo riguardo. Infine, sebbene sia stata provata l'assenza di resistenza batterica a linezolid, vancomicina e rifampicina, queste molecole non vengono impiegate ambulatorialmente a causa della loro via di somministrazione, il costo e la disponibilità. In linea con i dati nazionali, la proporzione relativa di MRSA nell'ambulatorio di dermatologia preso in esame nello studio è aumentata nel corso del tempo: dal 2008 al 2010 la proporzione di MRSA è aumentata del 17,0% rispetto ai 3 anni precedenti (2005-2007), con una proporzione globale di MRSA del 35,7%. Oltre a questo, è stata osservata una netta tendenza da parte di MSSA a diventare sempre più resistenti a molti antibiotici: dal confronto dei risultati degli antibiogrammi negli anni 2005-2007 vs 2008-2010, si è constatato che MSSA nel secondo periodo è significativamente più resistente a ciprofloxacina (sensibilità 90,6% vs 29,9% p<0,01), clindamicina (sensibilità 95,1% vs 71,3% p<0,01), gentamicina (sensibilità 97,2% vs 88,5% p<0,008) e trimetoprim/sulfametoxazolo (sensibilità 89,7% vs 97,9% p<0,01). Confrontando gli stessi dati per MRSA, nel periodo 2008-2010 è emersa una diminuzione statisticamente significativa della resistenza alla ciprofloxacina (sensibilità 2005-2007: 21,4%; sensibilità 2008-2010: 56,9% p<0,01). Alla luce di tutto ciò è evidente l'importanza degli antibiogrammi nell'impostazione di una terapia antibiotica ottimale anche in ambito ambulatoriale.

Gli autori sottolineano infine i limiti dello studio: 1) la morfologia delle infezioni cutanee di MRSA è variabile e le aree comunemente coinvolte sono gambe, ginocchia, cosce, piedi e

glutei; lo studio non ha misurato l'incidenza o la morfologia delle infezioni cutanee MRSA e MSSA correlate in tali sedi anatomiche, e ciò sarebbe stato rilevante; 2) non è stato riportato il tipo di infezione cutanea (ad esempio, impetigine, follicolite, foruncolosi, cellulite, ecc.); 3) le colture sono state inviate a 2 diversi laboratori che potrebbero avere metodi di indagine della sensibilità diversi fra loro. Lo studio dovrebbe essere pertanto ripetuto con i dati aggiuntivi entro i prossimi anni per osservare se il *trend* è lo stesso o in cambiamento.

In conclusione, lo studio sottolinea da una parte l'importanza di eseguire colture dai siti cutanei infetti prima di iniziare la terapia antibiotica, che dovrebbe essere adattata il prima possibile ai risultati dell'antibiogramma per trattare in modo ottimale un'infezione da MRSA e MSSA e dall'altra l'aumento dell'isolamento di ceppi MRSA (17,0% negli ultimi 3 anni dello studio). Nonostante questo, MRSA iniziano ad essere più sensibili alla ciprofloxacina, mentre MSSA dimostrano un'aumentata resistenza a ciprofloxacina, clindamicina, gentamicina e trimetoprim/sulfametoxazolo.

**Parole chiave:** *S. aureus*, MRSA, MSSA, sensibilità agli antibiotici, studio osservazionale retrospettivo.

#### Referenza bibliografica:

Zabelinski M et al. Trends and antibiotic susceptibility patterns of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in an outpatient dermatology facility. *JAMA Dermatol*; published online January 16, 2013. doi:10.1001/jamadermatol.2013.2424.

#### Note

\* **D-zone test** è un metodo a doppio disco di diffusione raccomandato per testare la resistenza all'eritromicina e la sensibilità alla clindamicina. Alcuni *S.Aureus* isolati mostrano in vitro resistenza all'eritromicina e sensibilità alla clindamicina, tuttavia possiedono geni *erm* che codificano la resistenza a macrolidi e lincosamidi in vivo. Un test positivo indica la presenza di geni *erm* con conseguente resistenza alla clindamicina.

### Exemestane vs Anastrozolo in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio precoce: (NCIC Clinical Trials Group) MA.27, uno studio di fase III A cura delle Dott.sse Serena Bodei e Francesca Bedussi

Le linee guida internazionali raccomandano, in donne in post-menopausa, 5 anni di monoterapia con gli inibitori delle aromatasi non steroidei anastrozolo e letrozolo per la terapia adiuvante in I linea del carcinoma mammario ormone-dipendente. La soppressione addizionale dell'attività ovarica è attualmente ancora in studio nelle donne in premenopausa, nelle quali il trattamento in monoterapia per 5 anni con tamoxifene rimane la terapia di scelta. Lo *switch* terapeutico da tamoxifene per 2-3 anni ad exemestane per ulteriori 2-3 anni sembra associato ad un *outcome* migliore in queste donne, mentre la monoterapia con exemestane dall'inizio non sembra essere superiore allo *switch* in termini di efficacia.

L'inibitore steroideo exemestane è parzialmente non-cross-resistente con gli inibitori dell'aromatasi non steroidei ed ha una lieve attività androgenica; potrebbe, quindi, dimostrarsi superiore ad anastrozolo in termini di efficacia e tossicità, soprattutto per quanto riguarda la perdita ossea.

Lo scopo è valutare l'efficacia e gli eventuali vantaggi della terapia con exemestane rispetto ad anastrozolo per quanto riguarda trattamenti adiuvanti nel carcinoma mammario ormone-dipendente in donne in post-menopausa.

Lo studio MA.27 del gruppo NCIC CTG è uno studio clinico di fase III, multicentrico, multinazionale, randomizzato, in aperto. MA.27 originariamente aveva un disegno fattoriale, con assegnazioni random di exemestane vs anastrozolo, con o senza celecoxib (per l'ipotesi di una sua azione antineoplastica), in donne in post-menopausa con carcinoma mammario primario recettore-positivo. L'assegnazione casuale a celecoxib è stata interrotta in seguito alla riportata tossicità cardiovascolare. Le donne arruolate durante l'assegnazione casuale di celecoxib sono state incluse nel confronto tra exemestane e anastrozolo, stratificate sulla base dell'assegnazione casuale a celecoxib (sì/no; n= 1.622) e della concomitante profilassi con



aspirina ( $\leq 81$ mg/die; sì/no; n=2.209). Dopo i risultati positivi nel 2005 della terapia con anti-HER2 nel carcinoma mammario precoce, trastuzumab è stato approvato in donne con malattia positiva per HER2 determinata localmente, ed il protocollo è stato modificato per includere la stratificazione per trastuzumab (sì/no; n=1.915). Altri fattori di stratificazione per tutto lo studio includevano lo stato linfonodale (negativo, positivo o sconosciuto) e una chemioterapia adiuvante precedente (sì/no; n=7.576). Dopo aver fornito il consenso informato, i pazienti sono stati assegnati casualmente a ricevere 25 mg/die exemestane o 1 mg/die anastrozolo.

Tra il 2 giugno 2003 ed il 31 luglio 2008, sono state arruolate 7576 donne (con età media di 64,1 anni), assegnate casualmente a ricevere exemestane (N=3789) o anastrozolo (N=3787). Dopo l'assegnazione casuale, 186 donne (2.5%) sono state ritenute non eleggibili. Il numero di eventi richiesto per l'analisi finale è stato raggiunto nell'aprile 2010. Tutte le pazienti sono state incluse in un'analisi *intention-to-treat*.

I criteri di eleggibilità per MA.27 erano i seguenti: carcinoma mammario primitivo invasivo, recettore-positivo, confermato istologicamente, localizzato ed asportato adeguatamente; stato di post-menopausa (definito come: età  $\geq 60$  anni, oppure  $45 < \text{età} < 59$  compresa tra 45 e 59 anni sia con cessazione spontanea delle mestruazioni per  $> 12$  mesi o cessazione spontanea delle mestruazioni  $< 12$  mesi e livelli sierici di FSH nel range della post-menopausa prima della chemioterapia o ovariectomia bilaterale; randomizzate a  $> 3$  settimane e  $< 3$  mesi dal completamento della chemioterapia; stato all'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)\* pari a 0, 1 o 2 ed aspettativa di vita di almeno 5 anni. Esami strumentali di base sono stati eseguiti per escludere la presenza di malattia metastatica nelle donne sintomatiche o con esami ematochimici anormali. I criteri di esclusione includevano gli stati di pre-menopausa; tumore primario recettore-negativo; carcinoma mammario primitivo controlaterale metacrono (diagnosticato in tempi diversi); anamnesi positiva per altri tumori, tranne cancro della cute, non melanoma, o carcinoma in situ della cervice; e trattamento precedente con tamoxifene. Il raloxifene era permesso dal protocollo se interrotto  $\geq 3$  settimane prima della randomizzazione.

L'endpoint primario, ossia la sopravvivenza libera da eventi (*Event-Free Survival, EFS*), è stato definito come il tempo dalla randomizzazione alla recidiva locoregionale o a distanza della malattia, un nuovo carcinoma mammario primitivo o morte per qualsiasi causa. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza globale, definita come tempo dalla randomizzazione alla morte per qualsiasi causa; sopravvivenza libera da malattia a distanza, definita come tempo dalla randomizzazione alla recidiva a distanza della malattia; incidenza del carcinoma mammario primitivo di nuova insorgenza in sede controlaterale; sicurezza laboratoristica e clinica. E' riportata anche la sopravvivenza specifica della malattia, definita come tempo dalla randomizzazione alla morte con o per carcinoma mammario. La recidiva della malattia è stata definita istologicamente o sulla base di risultati radiologici o clinici, e le recidive erano datate al tempo del primo rilevamento. Lo studio è stato *event-driven*, con una durata massima della terapia, in pazienti libere da eventi, di 5 anni o fino allo sviluppo di tossicità inaccettabile.

Le pazienti sono state sottoposte a valutazione clinica, esami ematochimici di routine, conferma patologica del tumore primitivo, mammografia entro 12 mesi dalla randomizzazione e radiografia del torace o altri esami strumentali per escludere la malattia metastatica in donne sintomatiche o in quelle con esami ematochimici anomali, semestralmente durante il primo anno ed successivamente una volta l'anno; la mammografia è stata effettuata annualmente. Alla randomizzazione, le donne hanno riferito eventuali diagnosi precedenti di fratture ossee, osteoporosi o malattie cardiovascolari. I sintomi al basale e le successive tossicità sono state classificate in accordo al Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 3 (CTCAE version 3)<sup>#</sup>. Eventuali nuove diagnosi sono state riportate alle visite di follow-up.

Al follow-up medio di 4.1 anni, si sono verificati 693 eventi EFS per l'analisi finale. Sono stati riportati 350 eventi (9.2%) nel gruppo con exemestane e 343 eventi (9.1%) nel gruppo con anastrozolo. Il tasso di EFS stimato a 4 anni era del 91% per exemestane e del 91.2% per anastrozolo. L'HR per EFS del gruppo di pazienti randomizzate a ricevere exemestane vs anastrozolo era pari a 1.02 (95% CI, 0.87-1.18; p =0.85). L'effetto di exemestane e di anastrozolo sulla EFS era simile tra i gruppi, compreso fra il 71% delle donne con malattia nodulo negativa (EFS, 93.2% a 4 anni dal follow-up medio; HR, 1.04; 95% CI, 0.85-1.27; p=0.73) ed il 29% delle donne con malattia nodulo positiva (EFS, 85.8% a 4 anni dal follow-up medio; HR, 0.99; 95% CI, 0.79-1.23; p=0.90). Allo stesso modo, EFS erano simili nei due gruppi tra il 69% delle donne senza chemioterapia adiuvante (HR, 1.01; 95% CI, 0.84-1.23;

$p=0.89$ ) ed il 31% delle donne con chemioterapia adiuvante (HR, 1.02; 95% CI, 0.80-1.29;  $p=0.89$ ). Importanti fattori prognostici per una peggiore EFS erano: età  $\geq 70$  anni (HR, 1.89; 95% CI, 1.35-2.66;  $p<0.001$ ) o tumore T2 (HR, 1.69; 95% CI, 1.42-2.01;  $p<0.001$ ), tumori non identificabili/TX/T3-4 (HR, 1.62; 95% CI, 1.12-2.35;  $p=0.01$ ), N2-3 (HR, 2.33; 95% CI, 1.14-4.76;  $p=0.02$ ), tumori del lato sinistro (HR, 1.96; 95% CI, 0.96-4.03;  $p=0.07$ ) o precedenti fratture (HR, 1.27; 95% CI, 1.01-1.59;  $p=0.04$ ). Pazienti con i seguenti fattori avevano EFS significativamente migliori: ovariectomia bilaterale, età compresa tra i 45 e i 59 anni e isterectomia da meno di 12 mesi (HR, 0.46; 95% CI, 0.27-0.81;  $p=0.01$ ), ECOG\* pari a 0 (HR, 0.69; 95% CI, 0.58-0.82;  $p<0.001$ ); tumori recettori per estrogeni e progesterone-positivi (HR, 0.79; 95% CI, 0.67-0.95;  $p=0.01$ ); precedente radioterapia (HR, 0.77; 95% CI, 0.65-0.91;  $p=0.002$ ) e chemioterapia adiuvante (HR, 0.31; 95% CI, 0.13-0.73;  $p=0.01$ ).

La frequenza degli eventi inclusi nell'*endpoint* primario tra le donne con exemestane o anastrozolo erano metastasi a distanza (138 vs 138), recidive locali nella mammella (54 vs 54), morte (114 vs 122) e carcinoma mammario primitivo di nuovo riscontro in sede controlaterale (46 vs 33).

Non c'erano differenze significative nella sopravvivenza globale tra i due gruppi di trattamento, con 208 morti (5.5%) nel gruppo con exemestane rispetto alle 224 morti (5.9%) del gruppo con anastrozolo (HR, 0.93; 95% CI, 0.77-1.13;  $p=0.46$ ). Le morti nei due gruppi erano per carcinoma mammario ( $n=187$ ; 89 vs 98), patologie cardiovascolari ( $n=66$ ; 31 vs 35) ed altre cause ( $n=145$ ; 68 vs 77). L'interazione razza/etnia con il trattamento era significativa, infatti, donne appartenenti a minoranze trattate con exemestane, mostravano mortalità inferiore rispetto a quelle trattate con anastrozolo, come significativamente più basso era il loro tasso di eventi avversi e di interruzione del trattamento (24%) rispetto alle donne di etnia caucasica (32%) (HR, 0.38; 95% CI, 0.17-0.83;  $p=0.02$ ).

Il trattamento è stato interrotto per eventi avversi nel 31.6% delle pazienti (rispettivamente 33.8% con exemestane e 29.4% con anastrozolo), per malattia intercorrente grave, effetti tossici inaccettabili, recidiva di malattia o su richiesta del paziente.

I sintomi della menopausa, inclusi vampate di calore, artrite, artralgia e mialgia non erano significativamente diversi tra i due gruppi. Il sanguinamento vaginale in post-menopausa non era comune, ma si è visto maggiormente tra donne trattate con anastrozolo rispetto ad exemestane (61 vs 40 pazienti;  $p=0.04$ ). Nel gruppo con exemestane erano più frequenti lievi alterazioni della funzionalità epatica (bilirubina: 59 vs 24), acne (12 vs 3) e mascolinizzazione (36 vs 11). La frequenza di infarto al miocardio, stroke ed attacchi ischemici transitori non era significativamente diversa tra i due gruppi. La fibrillazione atriale è stata riscontrata più frequentemente tra le donne che avevano assunto exemestane vs anastrozolo (72 vs 46;  $p=0.02$ ). Con exemestane sono state riportate meno frequentemente ipertrigliceridemia (80 vs 124) ed ipercolesterolemia (577 vs 665  $p=0.01$ ). I due gruppi presentavano sintomi muscoloscheletrici e vasomotori simili. Le nuove diagnosi di osteoporosi sono state significativamente meno frequenti con exemestane vs anastrozolo (1171 pazienti (31%) vs 1304 (35%);  $p=0.001$ ). Il numero di nuove fratture era simile nei due gruppi ( $p=0.91$ ). Fratture in punti di fragilità ossea si sono manifestate in 136 pazienti per ogni gruppo (4%;  $p=0.98$ ).

I risultati di questo studio clinico non riportato una superiorità di un farmaco rispetto ad un altro in termini di risultati nel trattamento del carcinoma mammario (EFS, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia a distanza e sopravvivenza malattia-specifica), anche se un protocollo specifico d'indagine dei fattori di rischio estrapola l'ipotesi che le donne delle minoranze etniche trattate con exemestane hanno tassi inferiori di eventi avversi, interruzione del trattamento e mortalità. Questo avrebbe bisogno di essere confermato in una più ampia popolazione di pazienti o in uno studio prospettico. Le EFS del follow-up medio di 4 anni del 91%, in entrambi i gruppi, riflettono la buona prognosi di pazienti con cancro mammario recettore per estrogeni-positivo trattato con terapie adiuvanti sistemiche e locali. La compliance con terapie endocrine orali croniche è generalmente bassa, con il trattamento con gli inibitori delle aromatasi associato solo al 60% delle donne aderenti a 3 anni rispetto ad un trattamento previsto di 5 anni. La compliance in questo studio è simile tra i due gruppi ed è migliore di quella riportata nella maggior parte degli studi pubblicati con farmaci adiuvanti ad azione endocrina.

Questo primo studio di paragone tra gli inibitori delle aromatasi exemestano e anastrozolo

dimostra la non-superiorità di un farmaco rispetto all'altro nell'*outcome* a 5 anni. Visti i risultati, exemestane potrebbe essere considerato un'opzione efficace e sicura, insieme ad anastrozolo e letrozolo, come terapia adiuvante per pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario recettore per estrogeni e progesterone-positivo.

**Parole chiave:** carcinoma mammario ormone-dipendente, postmenopausa, inibitori delle aromatasi.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato in parte finanziato da Pfizer (proprietaria del brevetto di exemestane). Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Case Farmaceutiche, inclusa Pfizer.

#### Bibliografia

Paul E.Goss, James N. Ingle et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27-A randomized controlled phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, Epub ahead of print on February 4, 2013 as 10.1200/JCO.2012.44.7804.

#### Note:

\**ECOG*: scala che esprime il performance status (o stato di validità).

#*CTCAE*: classificazione degli eventi avversi da G1 a G5 in base alla gravità.

### Ondansetron in gravidanza e rischio di *outcome* fetali avversi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'ondansetron è un antiemetico spesso impiegato per il trattamento della nausea e del vomito nel corso della gravidanza. Ciononostante, i dati a supporto della sua sicurezza in questo contesto sono limitati. Uno studio di coorte che ha arruolato 176 donne esposte al farmaco e 352 non esposte ha dimostrato l'assenza di significative differenze tra i due gruppi negli *outcome* fetali (Einarson, et al., *BJOG* 2004;111:940-3). Diversamente, uno studio caso-controllo ha riportato che l'impiego dell'ondansetron si associa ad un aumento del rischio di palatoschisi, ma non di schisi del labbro, ipospadiasi e difetti del tubo neurale (Anderka, et al., *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:22-30).

Questo studio di coorte ha esaminato la possibilità di un'associazione tra l'assunzione dell'ondansetron nel corso della gravidanza e l'aumento del rischio di *outcome* fetali avversi.

Le informazioni sono state raccolte esaminando il *Medical Birth Registry*, il *National Patient Register*, il *National Prescription Registry*, il *Central Person Register* e il *Statistics Denmark*. È stata quindi creata una coorte storica nazionale danese che ha incluso tutte le gravidanze registrate nel periodo 1 gennaio 2004-31 marzo 2011, che si sono concluse con il parto di un feto vivo o morto e quelle interrotte per aborto. Per le analisi che hanno riguardato gli aborti e i parti spontanei di feto morti sono state escluse sia le donne per le quali gli eventi si sono verificati a <6 settimane di gestazione completate (molte interruzioni precoci della gravidanza non sono clinicamente riconosciute e quindi gli *outcome* potrebbero essere soggetti a errata classificazione) sia quelle esposte all'ondansetron entro le prime 6 settimane di gestazione. Per le analisi che hanno riguardato i dati sul peso alla nascita sono state escluse le gravidanze nascita per le quali non è stato possibile reperire quest'informazione. I dati delle prescrizioni dell'ondansetron sono stati ricavati dal *National Prescription Registry*. Il periodo di esposizione è stato definito dalla data di prescrizione. Per identificare i casi di difetti maggiori alla nascita (con 1 anno di *follow-up* dopo la nascita) è stato interrogato il *National Patient Register*. I difetti maggiori sono stati definiti in accordo alla classificazione dello *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) con alcuni adattamenti: sono stati esclusi i bambini con difetti legati ad aberrazioni cromosomiche (ad es., quelli con la sindrome di Down) e quelli con difetti da cause sconosciute (ad es., quelli con sindrome fetale alcolica). I casi di parto pretermine, di bambini nati piccoli rispetto all'età gestazionale (cioè con peso alla nascita inferiore al decimo percentile del peso alla nascita per specifica età), di bambini con basso peso alla nascita (<2500 g) e di parti di feto morti (perdita del feto dopo 22 settimane di

gestazione completate) sono stati accertati esaminando i dati riportati nel *Medical Birth Registry*.

La coorte è stata costituita di 608385 gravidanze, delle quali 1970 (0,3%) con esposizione all'ondansetron. La mediana del momento della prima prescrizione è stata il giorno 70 di gestazione (*range* interquartile, giorno 57-88). Le mediane del numero di dosi sono state 10 dosi/prescrizione (10-10) e 30 dosi/gravidanza (10-65).

Per le analisi *propensity-score-matched* relative all'aborto spontaneo e alla perdita del feto morto (sono state considerate tutte le gravidanze), 1849 donne esposte all'ondansetron tra le settimane di gestazione 7-22 e 1915 esposte all'ondansetron tra la settimana 7 e la nascita sono state appaiate in rapporto 1:4 a gestanti non esposte al farmaco. Per le analisi *propensity-score-matched* relative ai difetti alla nascita, ai parti pretermine, ai bambini nati piccoli per l'età gestazionale e ai bambini con basso peso alla nascita (sono stati considerati solo i nati vivi) rispettivamente, 1233 donne esposte all'ondansetron nel primo trimestre di gravidanza, 1792 donne esposte prima della settimana 37 di gestazione completata e 1784 donne esposte in qualsiasi momento della gravidanza sono state appaiate in rapporto 1:4 a donne non esposte. Per tutte le analisi i gruppi appaiati sono risultati ben bilanciati rispetto alle caratteristiche al basale. Più del 50% delle donne esposte all'ondansetron sono state ricoverate per iperemesi o per nausea e vomito nel corso della gravidanza e circa metà di loro ha ricevuto un altro antiemetico.

L'assunzione dell'ondansetron nel corso della gravidanza è risultata non associata a un significativo aumento del rischio di aborto spontaneo, che è occorso nel 1,1% delle donne esposte e nel 3,7% di quelle non esposte (*Hazard Ratio*, HR 0,49; IC 95%, 0,27-0,91) entro il periodo settimane 7-12 e, rispettivamente, nel 1,0% e nel 2,1% (0,60; 0,29-1,21) entro il periodo settimane 13-22. L'assunzione del farmaco non è altresì risultata significativamente associata ad aumento del rischio di parti di feto morti (0,3% per le donne esposte e 0,4% per quelle non esposte; HR 0,42; 0,10-1,73), di qualsiasi difetto maggiore alla nascita (rispettivamente 2,9% e 2,9%, *prevalence odds ratio* aggiustato, 1,2; 0,69-1,82), parto pretermine (6,2% e 5,2%; 0,90; 0,66-1,25), nascita di bambini con basso peso alla nascita (4,1% e 3,7%; 0,76; 0,51-1,13) o di bambini piccoli rispetto all'età gestazionale (10,4% e 9,2%; 1,13; 0,89-1,44).

L'impiego dell'ondansetron non è risultato aumentare il rischio di aborto spontaneo anche quando confrontato all'impiego di antistaminici antiemetici (rispettivamente, 1,6% vs 2,4%; HR 0,72; 0,38-1,34). Le stime per gli *outcome* avversi sono risultate simili tra le donne con una sola prescrizione di ondansetron e quelle con  $\geq 2$  prescrizioni.

Lo studio dimostra che l'assunzione dell'ondansetron nel corso della gravidanza non si è associata a un significativo aumento del rischio di *outcome* fetali avversi. Questi risultati non escludono completamente la possibilità di eventi avversi associati all'uso del farmaco, tuttavia forniscono rassicurazioni riguardo il suo impiego come antiemetico per il trattamento della nausea e del vomito in gravidanza.

Nell'interpretazione dei risultati non è possibile escludere l'effetto di qualche fattore di confondimento non misurato che potrebbe aver mascherato il reale rischio associato all'esposizione all'ondansetron. Gli autori hanno tuttavia affrontato questo problema "modellando" l'effetto di un ipotetico fattore di confondimento non misurato. I risultati di questa ulteriore analisi dimostrano che pur in presenza di ampie differenze tra le donne esposte e quelle non esposte nella prevalenza di tale fattore e di una associazione protettiva verso l'*outcome* molto forte, le stime del rischio aggiustate sarebbero state molto vicine a quelle osservate. La maggior parte delle gravidanze con esposizione all'ondansetron incluse nell'analisi sui difetti alla nascita hanno avuto l'esposizione al farmaco nella seconda metà del primo trimestre. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli dello studio di Einarson, *et al.*, (*BJOG* 2004;111:940-3). Invece, poiché nello studio presente i dati sui difetti maggiori sono stati analizzati come aggregato, non è stato possibile effettuare un confronto con lo studio di Anderka, *et al.* (*Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:22-30). Tuttavia, pur in assenza di un'adeguata potenza statistica, nello studio presente non è stato registrato nessun caso di palatoschisi tra i 1233 bambini esposti all'ondansetron nel primo trimestre di gravidanza; questo aspetto deve quindi essere ulteriormente indagato.

**Parole chiave:** nausea e vomito in gravidanza, ondansetron, studio di coorte.



**Riferimento bibliografico**

Pasternak B. et al. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013;368:814-23.

**Metformina e sulfoniluree in relazione al rischio di cancro in pazienti con diabete di tipo II: una meta-analisi di dati primari di studi pubblicati**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Cancro e diabete sono tra le prime cause di mortalità nel mondo con un significativo onere a carico dei sistemi sanitari nazionali. È ampiamente dimostrato sulla base di studi epidemiologici che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 (T2DM) presentano un rischio aumentato di sviluppare diversi tumori solidi ed ematologici, inclusi linfoma non-Hodgkin e cancro epatico, pancreatico, colon-rettale, renale, della vescica, dell'endometrio e della mammella. Nonostante l'esatto meccanismo sia ancora sconosciuto, esistono forti evidenze che l'incidenza di cancro osservata tra i soggetti con T2DM sia da attribuire all'iperinsulinemia e all'attivazione del sistema di IGF-I (*Insulin like Growth Factor-I*). Gli effetti dei farmaci antidiabetici sul rischio di cancro sono stati recentemente raccolti con attenzione. È stato interessante osservare come l'uso di metformina possa contribuire a ridurre l'incidenza di cancro, la progressione e la mortalità cancro-correlata. Di contro, il trattamento con insulina e secretagoghi, quali le sulfoniluree, è stato associato con un incremento dell'incidenza di cancro e mortalità.

Obiettivo del presente studio è stato valutare l'effetto dell'uso di metformina e/o sulfoniluree sull'incidenza di cancro in pazienti con T2DM.

Questo studio è una meta-analisi effettuata sulla base di una ricerca utilizzando PubMed, al fine di identificare tutti gli studi controllati randomizzati (RCTs), studi di coorte e caso-controllo pubblicati fino a Luglio 2012 che abbiano valutato l'effetto dell'uso di metformina e/o sulfoniluree sull'incidenza di cancro in pazienti con T2DM. La ricerca è stata effettuata seguendo le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) per RCTs e le linee guida MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) per gli studi osservazionali. Due autori in maniera indipendente hanno verificato l'accuratezza dell'estrazione dei dati dagli articoli che rispettavano i criteri di inclusione. I criteri di inclusione richiedevano: una durata dello studio superiore a 6 mesi, la valutazione degli effetti del trattamento con metformina e/o sulfonilurea in pazienti con T2DM sull'incidenza del rischio di cancro, la disponibilità di dati completi. Gli studi con dati relativi solo alla mortalità per cancro, gli studi in corso o gli studi con dati irrecuperabili sono stati esclusi. Sono stati inoltre esclusi gli studi che utilizzavano soggetti non diabetici come gruppo di controllo. Tutti i dati relativi a autore, paese d'origine, anno di pubblicazione, periodo di studio, disegno dello studio, dimensione del campione, esposizione a metformina e/o sulfoniluree, sede del tumore, numero totale dei casi di cancro e dei controlli nei gruppi di soggetti esposti e non esposti, età media e *follow-up* sono stati estratti dal report pubblicato o acquisiti contattando l'autore. *Fixed effect (FE) and random effect (RE) meta-analysis models\** sono stati utilizzati per l'analisi e i risultati sono stati espressi come rischio relativo (RR) per gli studi RCTs e coorte e come *odds ratio* (OR) per gli studi caso-controllo. Su un totale di 2077 articoli identificati, 2038 non sono stati considerati rilevanti sulla base del titolo e dei contenuti dell'*abstract* e sono stati esclusi; i rimanenti 39 articoli sono stati estratti e recensiti per la meta-analisi, tuttavia 16 sono stati esclusi (7 articoli sono stati esclusi in quanto i dati provenivano dallo stesso *database*, 2 articoli poiché riportavano solo la mortalità per cancro, 3 articoli poiché gli autori non sono stati in grado di reperire i dati e 4 articoli poiché comparavano il rischio di cancro in soggetti con diabete *versus* soggetti senza diabete). Un totale di 23 articoli presentava i criteri di inclusione e sono stati inclusi nella meta-analisi. I dati sulla metformina sono stati estratti dai 23 articoli selezionati che riportavano i dati di 24 studi. I dati sulle sulfoniluree sono stati estratti da 17 articoli selezionati che riportavano i dati di 18 studi. Al fine di indagare la relazione tra l'uso di metformina e il rischio di cancro in soggetti con T2DM, sono stati utilizzati i dati di 386825 soggetti coinvolti negli studi valutati; questi studi includevano 2 RCTs, 9 studi



osservazionali di coorte e 13 studi caso-controllo, tutti condotti tra il 1988 e il 2009 e pubblicati tra il 2008 e il 2012. Due studi erano multicentrici e svolti negli Stati Uniti, Canada, Europa e Australasia, mentre gli altri 22 erano studi condotti in singolo centro, di cui 13 in Europa, 3 negli Stati Uniti, 1 in Israele, 1 in Giappone, 1 in Cina e 3 in Taiwan. I dati valutati su un totale di 355420 soggetti arruolati negli studi di coorte hanno mostrato che nei pazienti con T2DM, l'uso di metformina è associato a un rischio di cancro del 30% inferiore rispetto ai pazienti non in trattamento con metformina (FE, RR=0,70 [95% intervallo di confidenza (IC)=0,67-0,73], RE RR=0,85 [95% IC=0,65-1,11]). In questi studi di coorte è stata osservata un'ampia eterogeneità [*I-squared statistic* ( $I^2$ )=96,8%,  $p < 0,0001$ ] e un'evidenza di *bias* di pubblicazione molto piccola ( $p$ -value per *bias*=0,15). Analogamente, tra i 24829 soggetti con T2DM in trattamento con metformina negli studi caso-controllo è stato riscontrato un rischio di cancro del 10% più basso con un'eterogeneità inter-studio più alta (FE OR=0,90 [95% IC=0,84-0,98]; RE OR=0,71 [95% IC=0,57-0,88];  $I^2=83,2%$ ,  $p < 0,0001$ ). Una riduzione simile non è stata osservata nel rischio di cancro valutato negli studi RCTs, ma è importante sottolineare che sono stati inclusi nell'analisi 2 RCTs con solo 6576 soggetti (FE RR=1,01 [95% IC=0,81-1,26]; RE RR=1,01 [95% CI=0,80-1,27]). Al fine di esaminare l'effetto dell'uso di sulfoniluree sul rischio di cancro in pazienti con T2DM, sono stati valutati 315517 soggetti coinvolti negli studi valutati. Questi studi includevano 2 RCTs, 6 studi osservazionali di coorte e 10 studi caso-controllo che sono stati condotti tra il 1994 e il 2009 e pubblicati tra il 2008 e il 2012. Dei 18 studi analizzati, 2 studi erano multicentrici condotti in US, Canada, Europa e Australasia, 16 erano studi a singolo centro di cui 8 condotti in Europa, 2 in US, 1 in Giappone, 1 in Israele, 2 in Taiwan e 1 in Cina. I dati raccolti da un totale di 296904 soggetti negli studi di coorte hanno mostrato che in pazienti con T2DM il trattamento con sulfoniluree era associato a un incremento del rischio di cancro quando paragonati a pazienti non in trattamento con sulfoniluree, con evidenze di un'elevata eterogeneità inter-studio (FE RR=1,55 [95% IC=1,48-1,63]; RE RR=1,19 [95% IC=0,88-1,62];  $I^2=96,2%$ ,  $p < 0,0001$ ). L'analisi dei dati tramite *funnel plot analysis*\*\* ha evidenziato una probabilità del 20,6% di *bias* di pubblicazione (*slope*=0,68,  $p$ -value per *bias*=0,206). Tre degli studi analizzati tramite *funnel plot* analisi, dopo correzione hanno dimostrato un incremento statisticamente significativo del rischio di cancro negli studi di coorte (FE RR=1,63 [95% IC=1,55-1,70]; RE RR=1,56 [95% IC=1,20-2,03];  $I^2=43,1%$ ). Diversamente dagli studi di coorte, i dati relativi a 6573 soggetti in RCTs (FE e RE RR = 1.17 [95% CI=0,95-1,45]) e a 12040 soggetti in studi caso-controllo (FE OR =1,02 [95% CI=0,93-1,13]; RE OR=1,05 [95% CI=0,82-1,35]) non hanno dimostrato un'associazione tra l'uso di sulfoniluree e il rischio di cancro. Analogamente a quanto osservato negli studi di coorte, gli studi caso-controllo hanno mostrato la stessa eterogeneità ( $I^2=78,2%$ ,  $p = 0,002$ ). Negli studi caso-controllo è stata evidenziata una forte evidenza di *bias* di pubblicazione (*slope*=0,038,  $p$ -value per *bias*=0,75). Dopo correzione dei dati non è stato evidenziato un incremento statisticamente significativo in RR per l'insorgenza di cancro (FE OR=1,02 [95% IC=0,93-1,12];  $p=0,6379$ ; RE OR=1,04 [95% IC=0,83-1,35];  $I^2=78,2%$ ,  $p < 0,0001$ ). Punto di forza dello studio è dato dal fatto che esso rappresenta la prima meta-analisi che ha come obiettivo di valutare dati che riportano gli effetti dell'utilizzo di metformina e/o sulfoniluree sull'incidenza di cancro in pazienti con T2DM. Limite dello studio è invece rappresentato dal fatto che l'analisi non è stata limitata a dati di trattamenti con metformina o sulfoniluree in monoterapia poiché studi di comparazione *head-to-head* con il rischio d'insorgenza di cancro non erano disponibili. Ulteriore limite è stato l'impossibilità di recuperare informazioni diagnostiche dettagliate sulla diagnosi di cancro e questo potrebbe avere oscurato la reale associazione tra l'uso di metformina o sulfoniluree e il rischio di cancro.

In conclusione, la meta-analisi effettuata in questo studio ha dimostrato che l'utilizzo di metformina riduce, mentre l'uso di sulfoniluree appare aumentare, il rischio di cancro in soggetti con T2DM. Questi risultati necessitano di essere confermati in RCTs su larga scala prima di poter essere applicati in ambito clinico.

**Parole chiave:** metformina/sulfoniluree, rischio di cancro, meta-analisi.

**Riferimenti bibliografici:**

Thakkar B et al. Metformin and Sulfonylureas in Relation to Cancer Risk in Type II Diabetes Patients: A Meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism* (2013), Epub ahead of print, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.01.014>

**Note:**

\* *Fixed and random effect meta-analysis models: modelli statistici utilizzati per gli studi di meta-analisi per la valutazione della dimensione dell'effetto osservato in tutti gli studi inseriti nell'analisi.*

\*\**Funnel plot analysis: questo tipo di analisi permette una valutazione della presenza di bias di pubblicazione nel contesto di meta-analisi e review sistematiche. Se l'analisi risulta asimmetrica indica la presenza di bias di pubblicazione.*

**Impatto di natalizumab sul miglioramento della deambulazione nella sclerosi multipla secondariamente progressiva e recidivante-remittente disabilitante**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

La perdita della funzione deambulatoria nella sclerosi multipla può essere il risultato di un recupero incompleto dopo un'esacerbazione clinica, come avviene nella forma recidivante-remittente (*relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS*), o di un accumulo di disabilità, come si verifica nelle forme progressive (*secondary progressive multiple sclerosis, SPMS* e *primary progressive multiple sclerosis, PPMS*). Fra le terapie modificanti il decorso della malattia, mancano quelle atte ad aumentare la capacità o a prevenire la perdita di deambulazione in soggetti disabili, per favorire l'indipendenza nello svolgimento di attività quotidiane e quindi migliorare la qualità della vita. Una formulazione a rilascio prolungato di fampridina (Fampyra®, Biogen Idec) è stata recentemente approvata nell'Unione Europea e negli Stati Uniti come primo trattamento sintomatico per migliorare la deambulazione in pazienti con sclerosi multipla. Negli studi di fase III, il 37% dei pazienti trattati era responsivo e in questi la velocità media di deambulazione era più elevata del 25% rispetto al basale. Nei due studi clinici AFFIRM e SENTINEL\*, natalizumab (Tysabri®, Biogen Idec) ha dimostrato di ridurre il tasso di recidive annualizzato del 68% ( $p < 0,001$ ) se utilizzato in monoterapia e del 55% ( $p < 0,001$ ) in associazione a interferone beta-1a (IFNβ-1a, Avonex®, Biogen Idec) somministrato settimanalmente intramuscolo. La progressione della disabilità è stata ridotta del 42% e 24% rispettivamente. Recentemente analisi *post hoc* hanno mostrato un miglioramento della disabilità in soggetti con RRMS trattati con 300 mg di natalizumab.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'effetto di natalizumab sulla deambulazione in soggetti disabili con sclerosi multipla recidivante-remittente o secondariamente progressiva.

Si tratta di un'analisi retrospettiva compiuta su soggetti che avevano partecipato precedentemente a studi clinici (AFFIRM, SENTINEL, IMPACT, OLYMPUS and DELIVER)\*. La funzione deambulatoria in soggetti affetti da SM si misura con la parte riguardante il percorso di 500 metri dell'*Expanded Disability Status Scale (EDSS)* e con il tempo necessario a percorrere 25 piedi (*corrispondenti a 7,62 metri, NdR*) (*Timed 25 Foot Walk, T25FW*) del *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)\*\**. Quest'ultima misura è risultata più responsiva ai cambiamenti della funzione deambulatoria rispetto all'EDSS ed è per questo stata utilizzata in questo studio.

I soggetti con RRMS disabilitante sono stati selezionati fra i partecipanti ai trial AFFIRM (50 del gruppo placebo e 97 natalizumab) e SENTINEL (109 randomizzati a IFNβ-1a + placebo e 102 a IFNβ-1a + natalizumab) con un punteggio basale EDSS  $\geq 3,5$  e T25FW  $> 5$  secondi, valutati almeno una volta prima e una dopo il trattamento. I soggetti affetti da SPMS sono stati scelti fra i partecipanti ai trial: MS231 (i due gruppi natalizumab 3 e 6 mg/kg sono stati considerati insieme [ $n=41$ ] e confrontati con il gruppo placebo [ $n=25$ ]); DELIVER (tutti i soggetti trattati con natalizumab sono stati considerati insieme,  $n=45$ ; il gruppo della terapia sintomatica è stato escluso per l'esiguità del numero di soggetti con un T25FW post-trattamento [ $n=5$ ] e la notevole differenza dei valori basali di questo parametro rispetto ai pazienti trattati con natalizumab [24.1 sec vs 14.4 sec]); IMPACT (60 µg di IFNβ-1a i.m. [ $n=210$ ] o placebo [ $n=213$ ]). Il T25FW è stato eseguito in tutti e 5 gli studi al basale, ma le successive determinazioni avevano differente frequenza e durata: ogni 12 settimane per un anno (MS231); alle settimane 8, 20 e 32 (DELIVER); ogni 12 settimane per 2 anni (IMPACT) o 30 mesi (AFFIRM e SENTINEL). Sono stati definiti *responders* i soggetti che, rispetto al miglior

risultato al basale, hanno camminato più velocemente nella maggior parte delle visite successive.

Sono stati analizzati 906 soggetti: 358 con RRMS disabilitante e 548 con SPMS. La maggior parte era di sesso femminile in entrambi i gruppi; i soggetti con RRMS erano più giovani, avevano punteggi medi all'EDSS leggermente inferiori e un numero medio di recidive cliniche nei 36 mesi precedenti (24 mesi per MS231) maggiore ( $3,1 \pm 1,80$  e  $3,1 \pm 1,66$  vs  $2,8 \pm 1,29$  della SPMS recidivante). Solo i soggetti con SPMS avevano punteggi all'EDSS  $>6$ . Il numero di lesioni cerebrali captanti gadolinio era inferiore nei SPMS non recidivanti ( $0,20 \pm 0,59$ ) e RRMS dello studio SENTINEL ( $0,80 \pm 1,51$ ). In media, al basale il T25FW era 14-17 s nei SPMS e circa 8 secondi nei RRMS. È stata valutata la percentuale di soggetti *responders* al T25FW in seguito a un trattamento a breve termine con natalizumab (6-8 mesi). La proporzione era più alta, ma non in modo statisticamente significativo, nei bracci natalizumab degli studi su SPMS: 24% natalizumab vs 12% placebo in MS231,  $p=0,34$ ; 22% natalizumab, nessun confronto nello studio DELIVER; 8% placebo e 11% INF $\beta$ -1a i.m.,  $p=0,24$  nello studio IMPACT. Per quanto riguarda la RRMS, la proporzione era 16% natalizumab vs 4% placebo,  $p=0,03$  nello studio AFFIRM e 11% natalizumab vs 9% placebo, entrambi in associazione a INF $\beta$ -1a,  $p=0,82$  nello studio SENTINEL. La frequenza di miglioramenti durante trattamento a lungo termine è stata valutata per i pazienti con RRMS; visto che mancavano i dati su natalizumab a lungo termine in pazienti con SPMS, i bracci INF $\beta$ -1a e placebo dello studio IMPACT sono stati utilizzati come confronto. La proporzione di *responders* a 30 mesi era 2-2,5 volte più alta nei bracci natalizumab in monoterapia (22% vs 10% placebo,  $p=0,11$  nello studio AFFIRM) o in associazione a INF $\beta$ -1a (19% vs 7% placebo,  $p=0,02$  nello studio SENTINEL). Nello studio IMPACT, placebo e INF $\beta$ -1a in monoterapia avevano una proporzione del 7% e 8% rispettivamente ( $p=0,85$ ). Sono stati calcolati i cambiamenti assoluti e percentuali del T25FW dal basale di *responders* vs *nonresponders*, indipendentemente dal trattamento, in pazienti con RRMS e SPMS seguiti a breve (6-8 mesi) o lungo termine (24-30 mesi). La differenza complessiva della variazione percentuale media (mediana) dal basale nel breve termine era 24%-35% (20%-24%) in pazienti con RRMS rispetto a 35%-36% (17%-25%) in pazienti con SPMS. La differenza era maggiore nei soggetti con SPMS (5,0-8,9 s) che fra quelli con RRMS (1,7-4,8 s). Dove erano disponibili i dati, si è cercato di esplorare se la differenza osservata fra *responders* e *nonresponders* nel follow-up a breve termine era evidente anche nel lungo termine. Di seguito le variazioni dei tempi necessari a completare il percorso di *responders* vs *nonresponders* a 30 o 24 mesi rispetto al basale. Studio AFFIRM: -11% vs +18% (differenza assoluta 29%); studio SENTINEL: -18% vs +26% (differenza assoluta 44%); studio IMPACT: +20% vs +54% (differenza assoluta 34%). La differenza fra *responders* e *nonresponders* nel cambiamento medio dal basale durante il follow-up a lungo termine era 4.6 secondi fra i soggetti SPMS e 2.0-6.6 secondi fra i RRMS. L'effetto del trattamento con natalizumab era più marcato nei soggetti che al basale impiegavano più di 7 secondi al T25FW, coerentemente con il fatto che il test è più responsivo ai cambiamenti in soggetti inizialmente più disabili.

In conclusione, c'erano da due a quattro volte più T25FW *responders* nei bracci natalizumab che placebo o INF $\beta$ -1a e questi percorrevano 25 piedi (mediamente a una velocità superiore del 24%-45% rispetto ai *nonresponders*). La frequenza di *responders* nel trattamento a breve termine era simile in pazienti con SPMS recidivante e non recidivante. Natalizumab ha migliorato consistentemente il T25FW in soggetti con RRMS, in particolare in quelli con funzione deambulatoria più compromessa. Notevoli miglioramenti sono stati osservati anche nei due studi a breve termine su SPMS, ma la breve durata, la dimensione del campione e l'assenza di un braccio placebo in DELIVER limitano l'interpretazione dei risultati. Solo il 15-25% dei pazienti trattati con natalizumab era T25FW *responder*, il che evidenzia la necessità di terapie che migliorino la deambulazione con un meccanismo diverso da quello anti-infiammatorio che si ipotizza per il suddetto farmaco.

Lo studio ha concluso che natalizumab migliora la deambulazione in soggetti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente disabilitante e potrebbe essere efficace nella forma secondariamente progressiva. Quest'ultima affermazione andrebbe confermata in uno studio prospettico.

**Parole chiave:** natalizumab; sclerosi multipla; studio retrospettivo.

**Conflitti di interesse:** Lo studio IMPACT è stato finanziato da Biogen Idec Inc, gli altri trials da Biogen Idec e da Elan Pharmaceuticals. Alcuni autori sono dipendenti di Biogen Idec.

### Riferimento Bibliografico

Cadavid D. Impact of Natalizumab on Ambulatory Improvement in Secondary Progressive and Disabled Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. PLoS One 2013; 8(1): e53297.

### Note

**\*AFFIRM:** studio in doppio cieco in cui i soggetti con RRMS sono stati randomizzati 2:1 ad assumere 300 mg di natalizumab o placebo e.v. ogni 4 settimane fino a 30 mesi.

**SENTINEL:** studio in doppio cieco della durata di 30 mesi, in cui i soggetti con RRMS sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un'infusione e.v. di placebo ogni 4 settimane o 300 mg di natalizumab entrambi in aggiunta a 30 µg i.m. di INFβ-1a, che i soggetti assumevano settimanalmente da almeno un anno.

**MS231:** studio clinico di fase 2 in cui i soggetti con SPMS erano randomizzati 1:1:1 a ricevere placebo, 3 (n=21) o 6 mg/Kg di natalizumab 4 volte al mese per 6 mesi con ulteriori 6 mesi di follow-up.

**DELIVER:** studio in aperto di fase 1b, che includeva 52 soggetti affetti da SPMS randomizzati 2:2:2:1 a ricevere per 8 mesi: natalizumab 300 mg e.v. (n=16), sottocute (n=14), i.m. (n=15) o un trattamento sintomatico (n=7).

**IMPACT:** studio che ha arruolato soggetti con SPMS indipendentemente dal tasso di recidiva e li ha randomizzati 1:1 a ricevere iniezioni settimanali i.m. di 60 µg di INFβ-1a (n=210) o placebo (n=213).

**\*\*EDSS:** è la scala clinica più utilizzata per quantificare la disabilità nei pazienti con sclerosi multipla, che dipende dall'attività lesiva del processo demielinizzante a carico del sistema nervoso centrale. Si basa sull'esame neurologico effettuato da uno specialista. Va da 0 "paziente con obiettività neurologica normale, a 10 "morte dovuta alla malattia"; i punteggi da 1 a 4.5 riguardano pazienti completamente deambulanti, da 5 a 9.5 con crescente difficoltà di deambulazione fino ad essere costretti a letto.

**MSFC:** strumento di valutazione quantitativo, standardizzato, utilizzato nei pazienti con sclerosi multipla. È costituito da tre parti: 1) Timed 25 Foot Walk misura la funzione degli arti inferiori; 2) 9-Hole Peg test misura la funzione degli arti superiori; 3) Paced Auditory Serial Addition Test misura la funzione cognitiva.

**T25FW:** misura la velocità di deambulazione. Si fa percorrere al paziente un tratto lineare e pianeggiante di 7.62 metri (equivalente a 25 piedi) con la linea di fine percorso marcata in modo evidente ad esempio mediante una striscia gialla sul pavimento. Se il paziente usa abitualmente un ausilio (bastone, deambulatore), lo può utilizzare anche durante il test; può fare delle pause se necessario, ma non può appoggiarsi al muro o a un'altra persona vicina.

### Valutazione dell'efficacia della ranolazina in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e angina cronica stabile: risultati dello studio clinico randomizzato TERISA (Type 2 diabetes Evaluation of Ranolazina in Subjects with chronic stable Angina)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'angina cronica è una patologia molto diffusa negli USA (circa 8 milioni di persone ne sono affette), spesso associata a uno stile di vita non salutare, a ripetute ospedalizzazioni ed a continui incrementi dei costi delle cure mediche. Gli anginosi con diabete di tipo 2 rappresentano un gruppo di pazienti di particolare interesse clinico, per l'aumentato rischio di coronaropatie se paragonati ai pazienti affetti solo da angina.

La ranolazina, un inibitore selettivo della corrente tardiva del sodio (late  $I_{Na}$ ), si è dimostrata efficace nel trattamento dell'angina cronica, sia in monoterapia sia in associazione con i farmaci antianginosi comunemente prescritti. I suoi effetti si estendono, inoltre, anche all'omeostasi del glucosio: la ranolazina riduce, infatti, i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 scarsamente controllati.

Lo studio clinico randomizzato e in doppio cieco TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazina in Subjects With Chronic Stable Angina) ha confrontato l'efficacia della ranolazina contro placebo nel trattamento di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, angina cronica stabile e coronaropatie (CAD – Coronary Artery Disease), che restano sintomatici nonostante la terapia con altri farmaci antianginosi.



Lo studio clinico randomizzato, condotto dall'Ottobre 2011 al Luglio 2012, ha coinvolto complessivamente 14 Paesi dell'Asia, Europa e Nord America. Le analisi statistiche sono state condotte presso il *Saint-Luke's Mid America Heart Institute*. Dopo un periodo di "run-in" in singolo cieco della durata di 4 settimane (durante le quali è stato somministrato solo il placebo), i pazienti sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 ranolazina o placebo per un periodo di 8 settimane e in doppio cieco.

I pazienti selezionati per lo studio dovevano avere diagnosi documentata di diabete mellito di tipo 2 e di coronaropatia, nonché di angina stabile cronica da almeno tre mesi dall'inizio dello studio. Un altro importante criterio di inclusione ha riguardato una precedente terapia di almeno 2 settimane con uno o due farmaci antianginosi (beta-bloccanti, calcio antagonisti e nitrati a lunga durata). Sono stati, invece, esclusi dallo studio i pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA (*New York Heart Association*) III-IV, sindrome coronarica acuta nei 2 mesi precedenti, rivascolarizzazione coronarica pianificata durante il periodo di studio, infarto o attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti, ipertensione non controllata, insufficienza epatica clinicamente significativa, precedente trattamento con ranolazina e dialisi. Nella fase di *run-in*, i pazienti hanno assunto il placebo per 4 settimane ed è stato loro fornito un diario elettronico, tramite il quale hanno potuto trasmettere ogni sera al centro coordinatore i loro dati, incluso il numero degli episodi di angina e la dose di nitroglicerina sublinguale assunta. Per accedere alla fase in doppio cieco, i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri: 1) utilizzo del diario elettronico  $\geq 85\%$  e  $> 5$  giorni a settimana; 2) una frequenza media settimanale di episodi di angina compresa tra 1 e 28 ed almeno un episodio di angina durante ciascuna settimana; 3) aderenza al trattamento in singolo cieco con placebo  $\geq 80\%$ . La fase in doppio cieco, della durata di 8 settimane, ha previsto il trattamento con placebo o ranolazina, iniziando con un dosaggio di 500 mg due volte al giorno (bid) per una settimana. Se tollerato, il dosaggio è stato raddoppiato (1000 mg/bid), fatta eccezione per i pazienti in terapia con verapamil o diltiazem, per i quali è stata mantenuta la posologia di 500 mg/bid. Per la randomizzazione si è tenuto conto dei seguenti criteri: 1) numero medio degli episodi settimanali di angina durante il periodo *run-in* ( $\geq 1$  e  $< 3$  vs  $\geq 3$  e  $\leq 28$ ); 2) numero di farmaci antianginosi concomitanti (1 vs 2); 3) regione geografica di provenienza (Russia, Ucraina e Belgio vs le altre).

L'*endpoint* primario ha riguardato il numero medio settimanale di episodi di angina dalla seconda all'ottava settimana. Gli *endpoint* secondari hanno, invece, interessato la frequenza media settimanale dell'assunzione di nitroglicerina sublinguale, il numero di giorni durante i quali non si sono presentati episodi anginosi, la proporzione dei pazienti con una riduzione  $\geq 50\%$  nella frequenza media di episodi anginosi settimanali ed, infine, la qualità di vita correlata alle condizioni di salute del paziente, secondo il *Medical Outcomes Short Form-36 (SF-36)\** e il *Patient's Global Impression of Change (PGIC) scale score*.

Assumendo una frequenza media di attacchi di angina pari a 2 nei pazienti trattati con placebo, è stata stimata una grandezza del campione di 900 soggetti randomizzati in rapporto 1:1 e una potenza del 90%, per osservare una riduzione del 20% degli episodi anginosi nel gruppo trattato con ranolazina rispetto al gruppo trattato con placebo. L'analisi relativa agli *endpoint* di efficacia pre-specificati ha incluso tutti i pazienti randomizzati che hanno preso parte almeno a 14 giorni di studio, completato almeno un diario elettronico e soddisfatto i criteri di eleggibilità. I criteri di analisi per sottogruppi sono stati i seguenti: frequenza media settimanale degli episodi di angina al basale ( $< 3$  vs  $\geq 3$ ), numero di farmaci antianginosi concomitanti (1 vs 2), regione geografica di provenienza, età ( $< 65$  vs  $\geq 65$  anni) e sesso dei pazienti. A questi ne sono stati aggiunti nuovi, quali una precedente angioplastica e/o intervento percutaneo coronarico (PCI), un intervento chirurgico di by-pass coronarico, nonché i livelli di emoglobina glicata (HbA1c).

Inizialmente sono stati selezionati 1185 pazienti. Di questi, 1142 sono stati considerati eleggibili ed hanno avuto accesso alla fase di *run-in* della durata di 4 settimane. Poiché 193 pazienti non sono passati alla fase di randomizzazione (in base ai risultati del periodo *run-in*), un totale di 949 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ranolazina (n=473) e placebo (n=476). Ventidue pazienti non hanno mai iniziato il trattamento o hanno assunto il farmaco in modo discontinuo per le prime 2 settimane (11 nel gruppo ranolazina e 11 nel gruppo placebo) e per tale motivo sono stati esclusi. Il numero finale effettivo di pazienti arruolati è stato 927 (462 trattati con ranolazina e 465 con placebo). Il dosaggio *target* per il farmaco e il placebo



(1000 mg/bid o 500 mg/bid per pazienti che assumevano diltiazem o verapamil) è stato mantenuto e tollerato in oltre il 95% dei pazienti. L'età media dei pazienti era  $64 \pm 8,5$  anni, con una percentuale di uomini del 61% ed un 99% di pazienti di razza caucasica. Il 70% dei pazienti è stato reclutato in Russia, Ucraina e Bielorussia, mentre il restante 30% negli altri Paesi. I fattori di rischio associati a CAD erano frequenti, tra cui ipertensione (96%), dislipidemia (80%) e fumo (16%); la maggioranza dei pazienti aveva avuto un pregresso infarto del miocardio (74%) e rivascolarizzazione (51%). La durata media del diabete era  $7,5 \pm 6,8$  anni, il valore medio di HbA1c era  $7,3 \pm 1,5\%$ , mentre il 93% dei pazienti assumeva un ipoglicemizzante (di cui il 19% trattato con insulina). Il 90% dei pazienti assumeva anche un beta-bloccante, il 29% un calcio-antagonista e il 34% un nitrato organico. Anche l'utilizzo concomitante di farmaci ad attività cardiovascolare è risultato piuttosto alto, con un 82% dei pazienti in terapia con statine e l'88% sia con antiaggreganti sia con ACE inibitori.

La *compliance* del paziente all'utilizzo e alla compilazione del diario elettronico è stata piuttosto alta (il 98% dei pazienti di entrambi i gruppi si è prestato a questo utilizzo). Durante la fase di *run-in*, la frequenza media settimanale di episodi di angina è risultata simile tra i due gruppi [ $6,6$  ( $6,27-7,02$ ) vs  $6,8$  ( $6,42-7,19$ ),  $p = 0,54$ ]. Tuttavia, nelle settimane successive alla randomizzazione, sebbene i pazienti trattati con placebo abbiano manifestato una riduzione della frequenza degli episodi, tale frequenza si è ridotta maggiormente e in maniera significativa nel gruppo trattato con ranolazina [ $3,8$  ( $3,57-4,05$ ) vs  $4,3$  ( $4,01-4,52$ ),  $p = 0,008$ ]. Al basale, non vi era differenza statisticamente significativa relativamente all'uso medio settimanale di nitroglicerina sublinguale tra i gruppi ranolazina e placebo [ $4,1$  ( $3,74-4,60$ ) vs  $4,5$  ( $4,05-4,98$ ),  $p = 0,003$ ]. Nelle settimane successive alla randomizzazione, è stata osservata una maggiore riduzione del numero di dosi di nitroglicerina sublinguale utilizzata nel gruppo trattato con ranolazina e tale valore era statisticamente inferiore nel gruppo in studio rispetto al gruppo placebo [ $1,7$  ( $1,58-1,92$ ) vs  $2,1$  ( $1,92-2,31$ ),  $p = 0,003$ ].

Non vi sono state, inoltre, differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto concerne: la percentuale relativa al numero di giorni durante i quali non si sono presentati episodi anginosi ( $67\%$  vs  $64\%$ ,  $p = 0,068$ ), la percentuale di pazienti in cui si è avuta una riduzione almeno del 50% nella frequenza di tali episodi ( $47\%$  vs  $42\%$ ,  $p = 0,034$ ) e l'incremento del valore della SF-36 (dal basale a fine trattamento) [ $2,9$  ( $2,3-3,5$ ) vs  $1,9$  ( $1,3-2,5$ ),  $p = 0,005$ ], seppur numericamente maggiori nel gruppo ranolazina.

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che la superiorità in termini di efficacia della ranolazina rispetto al placebo sull'*endpoint* primario era in accordo con i sottogruppi pre-specificati (numero di episodi e di farmaci antianginosi concomitanti, età e sesso). Inoltre, il maggior beneficio nel ridurre gli episodi anginosi con il trattamento con ranolazina piuttosto che con placebo era più evidente nei pazienti con livelli maggiori di HbA1c al basale.

In termini di sicurezza, non vi sono state differenze tra i gruppi. Dei 20 pazienti che hanno interrotto la terapia a causa della comparsa di eventi avversi, 9 appartenevano al gruppo della ranolazina e 11 al gruppo placebo. Vi sono stati 5 casi in cui si è avuto il decesso del paziente durante lo studio: in 3 casi i pazienti erano nel gruppo ranolazina e sono deceduti per infarto miocardico (2 pazienti) e morte cardiaca improvvisa (1 paziente), mentre negli altri 2 casi i pazienti erano nel gruppo placebo e sono deceduti per insufficienza cardiaca acuta e embolia polmonare. Le reazioni avverse non gravi più comuni sono state nausea, costipazione e vertigini, manifestate molto più frequentemente con ranolazina che con il placebo.

Lo studio clinico randomizzato e in doppio cieco TERISA ha dimostrato che ranolazina è più efficace del placebo nel ridurre la frequenza di episodi anginosi e l'uso settimanale di nitroglicerina sublinguale in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, CAD e angina cronica stabile. Inoltre, tale farmaco è sicuro e ben tollerato in tale categoria di pazienti.

Lo studio TERISA, il primo ad aver studiato le terapie antianginose specificamente nei pazienti con concomitante patologia diabetica di tipo 2, presenta molti punti di forza, come il disegno dello stesso, una fase di rodaggio (*run-in*) con placebo, una frequenza elevata di episodi anginosi al basale e l'utilizzo di un diario elettronico, quest'ultimo vantaggioso per la segnalazione degli esiti da parte degli stessi pazienti e l'elevata *compliance*. Gli autori hanno, tuttavia, evidenziato diversi limiti. Innanzitutto, la maggior parte dei pazienti è stata reclutata in Europa; mancano, pertanto, dati riguardanti pazienti di origine asiatica, ispanica e afroamericana. Inoltre, i risultati relativi alla maggiore efficacia di ranolazina in pazienti con

elevati livelli di HbA1c sono stati aggiustati per diversi fattori, tra cui la regione geografica di provenienza e, quindi, non può essere esclusa la presenza di fattori confondenti. Infine, un altro limite dello studio ha riguardato il periodo di trattamento relativamente breve, che non ha consentito di conoscere l'effettiva durata degli effetti antianginosi del farmaco, anche se vi sono dati provenienti da altri studi che dimostrano la persistenza dell'efficacia per almeno 12 mesi.

**Parole chiave:** ranolazina, diabete mellito di tipo 2, angina cronica stabile, coronaropatia, studio clinico randomizzato.

**Conflitti d'interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato da Gilead Sciences. Diversi Autori hanno dichiarato di aver avuto finanziamenti e/o sono consulenti di Aziende Farmaceutiche, inclusa la Gilead Sciences.

**Riferimento bibliografico:**

Mikhail K et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. Journal of the American College of Cardiology. Accepted date: 19 February 2013.

**Note:**

\* Il **Medical Outcomes Short Form-36 (SF-36)** è un questionario multi-dimensionale sullo stato di salute del paziente che è articolato attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 differenti scale. Le 36 domande si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: AF-attività fisica (10 domande), RP-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande) e RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), BP-dolore fisico (2 domande), GH-percezione dello stato di salute generale (5 domande), VT-vitalità (4 domande), SF-attività sociali (2 domande), MH- salute mentale (5 domande) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Fattibilità di un sistema di sorveglianza attivo per Dispositivi Medici: il programma CART**

A cura del Dott. Dario Botti

L'Istituto di Medicina (IOM) pone primaria importanza alla sicurezza del paziente, collocandola come punto cardine per un servizio sanitario di qualità; la sorveglianza *postmarketing* dei dispositivi medici, effettuata monitorando la sicurezza del dispositivo dopo la sua immissione in commercio, riveste infatti un'importanza fondamentale per identificare potenziali problematiche dei *device*.

Tuttavia la vigilanza normalmente si basa su sistemi passivi affidati a volontari che riportano problematiche, inadeguatezza e mancanza di informazioni sull'uso del dispositivo, il tutto in assenza di metodi statistici adeguatamente sviluppati a condurre una sorveglianza atta a identificare un difetto correlato al dispositivo.

Proprio per aggirare questa problematica nel 2006 è stato attivato il programma CART (Clinical Assessment Reporting and Tracking), un sistema di raccolta dei dati relativi a procedure di emodinamica utilizzato in 76 laboratori statunitensi per consentire ai clinici di documentare, durante procedure cardiologiche, problemi inattesi correlati al dispositivo (UDP - Unexpected Device Problem).

Utilizzando un'applicazione clinica inclusa nell'EHR (*Electronic Health Record*), il programma CART ha raccolto tutti i dati relativi alle cateterizzazioni cardiache e agli interventi di angioplastica percutanea avvenuti nei 76 centri: l'applicazione ha generato un record e ha trasferito tutti i dati ad un server. Questi dati sono stati poi utilizzati per migliorare la qualità dell'intervento, registrare il carico di lavoro, effettuare ricerche a livello locale o nazionale.

All'interno del programma c'erano campi destinati alla descrizione dei "problemi inattesi avvenuti con dispositivi medici utilizzati durante la procedura che non soddisfano gli standard attesi dall'operatore". Questa definizione volutamente ampia è stata utilizzata per permettere ai clinici di descrivere ogni problematicità avvenuta dal punto di vista dell'operatore.

Ogni UDP è stata rivista da un team composta da un elettrofisiologo, un cardiologo interventista ed un programmatore ed è stata categorizzata in 3 livelli: livello 1 se l'evento non sembra verosimilmente correlato a difetti del *device*, ma, piuttosto, a interazioni fra paziente, *device* e operatore; livello 2 se l'evento sembra possibilmente correlato a difetti del *device* e non è riconducibile all'errore umano; livello 3 se l'evento sembra correlato al *device* o può essere dovuto ad una nuova complicanza associata alla procedura interventistica.

I livelli sono stati assegnati entro 3 giorni lavorativi e sono state richieste informazioni aggiuntive all'operatore come modello, numero di lotto o tipologia di *device*, eventi avversi o fattori legati agli operatori se i livelli selezionati dall'equipe avevano evidenziato un possibile coinvolgimento del dispositivo (livelli 2 e 3).

Sono stati valutate 260.258 procedure, effettuate dall'Agosto 2006 al 28 Febbraio 2012. Ci sono stati 3916 (0,37%) UDP, raccolte in 71 dei 76 centri (93,4%). Quasi tutti questi eventi inattesi (98,2%) sono avvenuti nelle 24 ore successive all'intervento; la maggior parte degli eventi sono stati classificati di livello 1 (n=739; 75,9%) e di livello 2 (n=196; 20,1%), con pochissimi casi classificati come livello 3 (39; 4%). Sette laboratori di emodinamica hanno riportato più di 28 UDP durante lo studio.

Su tutti i *device* più comunemente associati ad eventi inattesi sono stati *stent*, cateteri a palloncino, introduttori e guide per angioplastica, sistemi per emostasi e sistemi di *imaging*. Nel livello 3 i *device* più numerosi sono *stent* e kit per fluoroscopia.

Durante gli scambi di opinione avvenuti mensilmente con la FDA, 12 eventi sono stati formalmente presentati come *MedWatch Report*, includendo difetti nel sistema radiologico, manomissione del catetere, problemi al tubo di connessione, difetti del *device* di chiusura vascolare, dello *stent*, del catetere a palloncino e un problema al sistema emodinamico.

Il progetto ha dimostrato la fattibilità e i risultati iniziali di un sistema di sorveglianza per i dispositivi medici a livello nazionale. Implementare il programma CART potrebbe permettere una più robusta ed efficiente dispositivivigilanza diversificata su due livelli, una diretta dagli operatori all'FDA e una come informazione di ritorno dalle Istituzioni agli operatori stessi.

**Parole chiave:** vigilanza sui dispositivi medici, programma CART, sicurezza del paziente.

#### **Riferimento bibliografico:**

Tsai et al., Feasibility of Proactive Medical Device Surveillance: the VA CART Program. *Med Care*. 2013;51 Suppl:S57-61.

### **Controllo notturno della glicemia attraverso l'utilizzo di un pancreas artificiale** A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La terapia con somministrazione di insulina è considerata il trattamento classico per un buon controllo dei livelli di glicemia nei pazienti con diabete di tipo 1. Al fine di migliorare il controllo glicemico, diversi studi hanno promosso l'utilizzo di pompe a rilascio di insulina, sensori del glucosio o una combinazione dei 2 dispositivi (*sensor-augmented pump*); il rischio di ipoglicemia è, però, ancora presente in tutte le terapie attualmente disponibili.

Il mantenimento dei livelli ottimali di glicemia notturna è estremamente importante poiché la maggior parte degli episodi di ipoglicemia avvengono durante la notte.

Il pancreas artificiale, l'*MD-Logic Artificial Pancreas system*, è un dispositivo che comprende un sensore glicemico e una pompa a rilascio di insulina attraverso algoritmi computerizzati, i quali predispongono il rilascio di insulina in seguito ai dati ottenuti in tempo reale.

Il dispositivo *MD-Logic Artificial Pancreas system* è un sistema *wireless*, completamente automatizzato che utilizza un algoritmo basato sulla logica *fuzzy*, comprendente anche un modulo di segnalazione, che include allarmi, in tempo reale, in caso di ipoglicemia imminente e

di iperglicemia duratura, e un sistema personalizzato di regolazione. Nell'insieme, questo dispositivo integra informazioni provenienti dalla valutazione glicemica, dose, tempo di somministrazione e farmacodinamica dell'insulina.

Studi recenti hanno dimostrato che questi sistemi sono in grado di migliorare il controllo glicemico e di ridurre il rischio di ipoglicemia notturna nei bambini, negli adolescenti e, anche, negli adulti. La sfida più grande è, ora, una efficace attuazione e utilizzo di questi sistemi al di fuori dell'ambiente ospedaliero, a questo fine è stato istituito il *Diabetes Wireless Artificial Pancreas Consortium* (DREAM).

A tal scopo è stato condotto, nell'ambito del DREAM, uno studio, multinazionale, prospettico, randomizzato e crossover che valutasse la sicurezza e l'efficacia del pancreas artificiale nel ridurre significativamente gli episodi di ipoglicemia notturna, in giovani con diabete di tipo 1.

A partire dal Settembre 2011 fino al Gennaio 2012, sono stati arruolati 56 pazienti (31 maschi e 25 femmine) tra i 10 e i 18 anni (età media 13,8 anni) che presentavano la patologia diabetica da almeno un anno, in tre *diabetic camp* in Israele, Slovenia e Germania. I *diabetes camp* rappresentano una fase di transizione tra un centro di ricerca ospedaliero e l'abitazione dei giovani pazienti.

Ulteriori criteri di inclusione considerati sono stati: l'utilizzo della pompa a rilascio di insulina da almeno 3 mesi, livelli di emoglobina glicata compresa tra il 7 e il 10%, un BMI inferiore al 97° percentile rispetto all'età del paziente e la capacità di seguire le istruzioni del *trial*. Tra i principali criteri di esclusione rientravano la concomitante presenza di una ulteriore patologia, la partecipazione ad un altro studio, uno stato di gravidanza, una pregressa storia, nei mesi antecedenti, di chetoacidosi diabetica o di grave ipoglicemia, l'utilizzo di farmaci o la presenza di altre condizioni che potrebbero influenzare il controllo metabolico, compromettere la sicurezza o impedire ai partecipanti di completare lo studio.

Tutti i pazienti hanno preso parte a una sessione "di prova" in cui hanno utilizzato una *sensor-augmented pump* (Paradigm Veo, Medtronic), un sensore (Enlite Sensor, Medtronic) e un misuratore di glucosio (Contour Link, Bayer). Tutti i partecipanti sono stati coinvolti in attività sociali e fisiche; ai pazienti è stata offerta una cena a *buffet*, per la quale dovevano calcolare la quantità di insulina necessaria a coprire il pasto, e un successivo *snack* prima della notte. I livelli di glucosio nel sangue sono stati misurati al momento del pasto, 2 ore dopo e, in seguito, a intervalli di 3 ore durante la notte.

In due successive sessioni *overnight*, i 56 pazienti sono stati assegnati, in maniera casuale, a *MD-Logic Artificial Pancreas system* nella prima notte e *sensor-augmented pump* durante la seconda notte (gruppo A), oppure in ordine opposto (*sensor-augmented pump* la prima notte e *MD-Logic Artificial Pancreas system* la seconda; gruppo B). Un solo paziente, del gruppo A, è stato escluso a causa della rottura del sensore, mentre un paziente del gruppo B ha abbandonato lo studio dopo la prima notte nel *camp*. I partecipanti finali risultavano, così, 54 (27 per ciascun gruppo).

L'*end-point* primario dello studio è stata la valutazione del numero di eventi ipoglicemici (livelli ematici di glucosio <63 mg/dl per almeno 10 minuti consecutivi) e della media dei valori glicemici notturni per ogni paziente.

L'*end-point* secondario ha incluso l'insieme delle misurazioni glicemiche notturne e la variabilità glicemica rilevata.

Tutti gli *end-point* sono stati valutati sulla base dei dati accumulati grazie all'utilizzo del sensore, durante la notte (dalle 11 p.m. alle 7 a.m.).

Nelle notti in cui è stato utilizzato l'*MD-Logic Artificial Pancreas system* rispetto alle notti in cui è stata utilizzata la *sensor-augmented pump*, si è osservata una significativa riduzione nel numero di episodi in cui i livelli di glucosio risultavano inferiori a 63 mg/dl (7 vs. 22; P=0,003) e una riduzione nel tempo durante il quale il livello era inferiore a 60 mg/dl (P=0,02). Non si sono riscontrate differenze significative, tra i trattamenti, nella media dei livelli glicemici notturni (calcolata dalla media di ~ 96 valutazioni per notte/paziente) pari a 126,4 mg/dl (*interquartile range*, IQR, 115,7 - 139,1 [7,0 mmol/l; IQR 6,4 - 7,7]) con il pancreas artificiale e 140,4 mg/dl (IQR 105,7 - 167,4 [7,8 mmol/l; IQR 5,9 - 9,3]) con la *sensor-augmented pump*.

L'analisi dell'*end-point* secondario ha mostrato un miglioramento significativo in numerose misurazioni del controllo glicemico e della variabilità glicemica con il pancreas artificiale se comparato all'uso della *sensor-augmented pump*. Inoltre, le dosi di insulina durante tutta la notte sono state significativamente maggiori quando veniva utilizzato il pancreas artificiale rispetto a quando veniva utilizzata la *sensor-augmented pump*, anche se le dosi di insulina basali non erano significativamente differenti.

I livelli di glucosio sono stati significativamente più stabili nel tempo durante l'utilizzo del pancreas artificiale; inoltre sono stati rilasciati una maggior quantità di boli di insulina durante il trattamento con il nuovo dispositivo rispetto alla classica pompa insulinica. Non sono state riscontrate significative differenze tra i trattamenti per quanto riguarda il numero di episodi di ipoglicemia o la conseguente somministrazione di carboidrati.

Tra gli effetti collaterali si registrano episodi di ipoglicemia (sia notturna che diurna), vertigini, mal di testa e una generale sensazione di malessere; la maggior parte di questi effetti si sono potuti osservare nelle notti di utilizzo della *sensor-augmented pump*. Il dato importante è, però, quello che durante lo studio non sono comunque stati riportati rilevanti effetti collaterali.

Dai dati di questo studio si dimostra che il pancreas artificiale è in grado di esercitare un effetto combinato con un miglior controllo della quantità di insulina fornita, ma anche un miglior controllo del *timing* di rilascio, il tutto garantito dalla presenza di un allarme preventivo che si attiva in caso di ipoglicemia (scongiurata soltanto somministrando insulina). Questo, permette un significativo miglioramento del controllo glicemico notturno nonché la riduzione del numero e della durata degli episodi ipoglicemici.

Gli stessi autori denunciano, però, che lo studio presenta anche alcuni limiti come la durata dell'osservazione pari ad una sola notte per ciascun trattamento e la possibilità che l'ordine di somministrazione dei 2 trattamenti possa influenzare gli esiti finali. Un ulteriore limite dello studio è rappresentato dalla necessità di ricalibrare il sensore durante le 2 notti dello studio; per garantire una maggior solidità dei dati, sono stati, perciò, valutati anche i livelli di glucosio dal sangue capillare, che comunque hanno supportato l'efficacia del dispositivo.

I risultati di questo studio mostrano l'efficacia dell'MD-Logic Artificial Pancreas System associato a una riduzione del rischio di eventi ipoglicemici rispetto al trattamento con la *sensor-augmented pump*, in pazienti giovani affetti da diabete di tipo 1.

**Parole chiave:** pancreas artificiale, diabete, insulina.

**Conflitto d'interesse:** Lo studio è stato in parte sostenuto da Sanofi; alcuni degli autori sono stati finanziati, in parte, da un grant (P3-0343) da parte della *Slovenian National Research Agency*.

**Riferimento bibliografico:**

Phillip et al. Nocturnal Glucose Control with an Artificial Pancreas at a Diabetes Camp. *N Eng J Med*. 2013; 368:824-33.

**Complicanze infettive conseguenti ad infusione di baclofen intratecale tramite pompa impiantabile in una popolazione pediatrica**

*A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron e Anna Bin*

Nell'ultimo ventennio, l'infusione intratecale di baclofen (ITB) mediante pompa impiantabile è diventata un'efficace alternativa terapeutica per il trattamento dei disturbi refrattari del movimento, quali spasticità, atetosi e distonia. Nella popolazione pediatrica, questi disturbi colpiscono più di 500.000 soggetti all'anno ed insorgono in seguito ad eventi come paralisi cerebrale, trauma o danno da anossia cerebrale, lesione spinale o infezione perinatale. Negli ultimi anni è stato dimostrato che l'impiego di ITB mediante pompa impiantabile permette di correggere la postura e il benessere del paziente, migliorandone la qualità di vita e facilitandone l'assistenza medica agli operatori sanitari e ai familiari. Tuttavia, anche se questa terapia offre benefici significativi, un malfunzionamento della pompa per ITB con rischio di determinare sottodosaggio o sovradosaggio, o la fuoriuscita di fluido cerebrospinale, infezioni e



complicanze durante la somministrazione intracatetere possono portare a gravi sequele, con un' aumentata morbilità e/o mortalità e conseguentemente incremento di costi sanitari.

Dal momento che attualmente i dati epidemiologici relativi alle complicanze infettive correlate alla terapia con ITB sono ancora pochi ed incompleti, scopo della presente ricerca è stato quello di valutare, in un intervallo di tempo superiore ai 15 anni, l'insorgenza di infezioni, in particolare la tipologia, i fattori di rischio, il trattamento e gli esiti clinici in una popolazione pediatrica sottoposta a infusione di ITB tramite pompa impiantabile.

Lo studio è stato condotto in maniera retrospettiva presso il *Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC)*, Cincinnati, (Ohio, USA), un ospedale pediatrico specialistico con 475 posti letto. La coorte selezionata ha coinvolto tutti i pazienti, sottoposti ad impianto di pompa per ITB dall'1 dicembre 1996 fino al 31 dicembre 2010 (n=139). Il periodo di osservazione è stato protratto fino al 31 dicembre 2011 così da garantire un periodo minimo di follow-up pari a un anno dalla procedura. Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti sottoposti alla procedura in un altro ospedale e successivamente seguiti presso il CCHMC (n=16).

Durante il periodo di studio, 139 pazienti sono stati sottoposti a un primo impianto di pompa per ITB. L'età media al momento dell'intervento è risultata essere pari a 13,6 anni (da un minimo di 6 mesi ad un massimo di 41 anni). Al *follow-up* di un anno, l'83% dei pazienti non ha riportato complicanze o necessità di un secondo intervento, il 17% è stato sottoposto ad almeno una seconda procedura, il 5% è stato colpito da infezione. La mediana in termini di tempo necessario per la comparsa di infezione è stata pari a 14 giorni, con una media pari a 33±42 giorni. I pazienti con spasticità o distonia secondaria sono risultati essere più suscettibili ad insorgenza di infezione rispetto ai pazienti con paralisi cerebrale (86% vs 14%; p<0,0001). Dei 94 pazienti sottoposti ad una seconda procedura, il 29% ha subito almeno un altro intervento, mentre l'8% è stato colpito da un'infezione durante il follow-up ad un anno. Complessivamente, per 24 pazienti sono state identificate 27 infezioni, classificate secondo il *National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)*, superficiali (22%), profonde (33%), d'organo (45%). L'esame colturale ha evidenziato la presenza di *Staphylococcus aureus* in oltre il 50% delle complicanze infettive analizzate.

Le infezioni superficiali sono state trattate con successo con terapia antimicrobica orale di breve durata, mentre le infezioni profonde e d'organo hanno richiesto nella maggior parte dei casi trattamento antimicrobico per via endovenosa. La rimozione della pompa per ITB è stato resa necessaria in caso di fallimento della terapia antimicrobica nel 59% dei soggetti a causa di infezione superficiale (17%), di infezione profonda (44%) o d'organo (92%, p=0,004).

In conclusione, lo studio ha dimostrato che le complicanze infettive pur essendo relativamente poco frequenti in una popolazione pediatrica sottoposta ad ITB mediante pompa impiantabile, una volta insorte, richiedono con elevata probabilità l'espianto del dispositivo. Di conseguenza, è di primaria importanza lo sviluppo di strategie volte a prevenire e trattare tali complicanze nella popolazione pediatrica.

**Conflitto di interesse:** nessuno.

**Parole chiave:** pompa intratecale, baclofen, infezione.

#### Riferimento bibliografico

Dickey MP et al. Infectious Complications of Intrathecal Baclofen Pump Devices in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;DOI: 10.1097/INF.0b013e318287f02a.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II degli Studi di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università degli Studi di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello (II degli Studi di Napoli) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

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



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito,

delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

---