



Newsletter numero 168 dell' 01.06.2015

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

- Inalazione di budesonide in sospensione vs metilprednisolone parenterale per il trattamento degli attacchi moderati d'asma bronchiale
- Uso di antipsicotici e rischio di embolia polmonare: uno studio caso-controllo nested basato sulla popolazione
- Impatto del potenziale uso inappropriato di FANS nel dolore cronico
- Impatto delle nuove linee guida italiane sulla prescrizione degli antibiotici per l'otite media acuta nei pronto soccorsi pediatrici
- Doxorubicina liposomiale non-pegilata nel linfoma: tossicità ed efficacia in un ampio studio clinico osservazionale
- Efficacia comparativa dello switching a natalizumab nella sclerosi multipla attiva

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Confronto di performance clinica fra la maschere laringea Guardian e quella ProSeal
- Lo studio IMPART: trial randomizzato sull'efficacia e sicurezza del dornase alfa rilasciato dal nebulizzatore eRapid in pazienti affetti da fibrosi cistica
- Preferenza, soddisfazione ed errore nell'uso degli inalatori Genuair™ o Breezhaler™ in pazienti con BPCO: uno studio multicentrico e randomizzato in cross-over

Inalazione di budesonide in sospensione vs metilprednisolone parenterale per il trattamento degli attacchi moderati d'asma bronchiale*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Alcuni piccoli bambini presentano ricorrenti episodi di attacchi acuti d'asma durante le infezioni respiratorie e molti di loro non hanno (e non avranno) asma persistente nella loro vita. L'inalazione di budesonide in sospensione (BIS) è normalmente utilizzata nella prevenzione di attacchi d'asma in bambini con asma persistente. Al contrario, pochi sono gli studi che valutano l'uso di BIS nel trattamento di pazienti pediatriche con attacchi acuti d'asma.

Obiettivo dello studio è stato quello di comparare l'efficacia e la sicurezza dell'inalazione di budesonide in sospensione (BIS) con la somministrazione parenterale di steroidi nel trattamento di pazienti pediatriche affetti da attacco acuto di asma di grado moderato.

Tutti i soggetti arruolati nello studio avevano 5 anni o meno e sono stati ricoverati nel dipartimento di pediatria del "Sagamihara National Hospital" in Giappone tra l'ottobre del 2008 e marzo 2010 perché affetti da un episodio di attacco moderato d'asma. Sono stati esclusi pazienti che hanno richiesto l'uso di ossigeno e pazienti con infezione da virus sinciziale, valutato tramite un test rapido. L'ossigeno è stato somministrato se la saturazione di ossigeno risultava essere uguale o inferiore al 92%. Sono stati esclusi anche i pazienti ricoverati durante il week-end o di notte. Non è stato considerato criterio d'esclusione la somministrazione di steroidi endovena prima del ricovero.

Outcome primario dello studio è stato il MPIS (Modified Pulmonary Index Score) e outcome secondario i livelli di cortisolo alla dimissione.

Venti pazienti sono stati randomizzati nel gruppo trattato con metilprednisolone (mPLS) e 20 nel gruppo BIS. I pazienti arruolati nel gruppo mPLS sono stati trattati 3 volte al giorno con l'inalazione di una miscela formata da 0,3 ml di procaterolo idrocloride allo 0,01% e 2 ml di cromoglicato disodico all'1% e 3 volte al giorno con una somministrazione endovenosa di mPLS (1 mg/Kg). I pazienti arruolati nel gruppo BIS sono stati trattati 3 volte al giorno con l'inalazione di una miscela formata da 0,3 ml di procaterolo idrocloride allo 0,01% e 2 ml di BIS (0,5 mg). L'infusione di fisiologica è stata praticata in entrambi i gruppi. La frequenza delle inalazioni è stata aumentata o ridotta in funzione dei sintomi. L'inalazione è stata effettuata tramite l'apparecchio per aerosol Micro Mist Nebulizer® (Hudson RCI/Teleflex, Research Triangle Park, NC, Stati Uniti) da una infermiera o da un familiare monitorato dall'infermiera.

Frequenza cardiaca, saturazione dell'ossigeno, frequenza respiratoria, presenza di rantoli e fischi (wheezing), uso della muscolatura respiratoria e retrazione respiratoria sono state valutate una volta al giorno.

La presenza di asma atopica è stata valutata tramite la positività per anticorpi anti-IgE contro *Dermatophagoides pteronyssinus* (≥ 0.35 UA/mL). I livelli di cortisolo sono stati valutati prima di mezzogiorno il giorno del ricovero e alle 10 di mattina il giorno delle dimissioni, almeno 2 giorni dopo il termine della somministrazione di steroidi.

Dei 70 pazienti valutati per l'inserimento dello studio, 40 sono stati randomizzati. Non si sono osservate differenze significative tra i 2 gruppi in termini di età, rapporto maschi-femmine, tipo di asma bronchiale (atopica o non atopica), gravità dell'asma al ricovero valutata tramite MPIS, fumo passivo e presenza di animali in casa. Il 70% dei pazienti è risultato positivo per la presenza di IgE contro la polvere e la maggior parte dei pazienti soffriva di asma bronchiale atopica. I segni vitali e i dati ematologici erano simili nei 2 gruppi. Dieci pazienti del gruppo mPLS e 8 del gruppo BIS avevano già ricevuto idrocortisone endovena prima del ricovero, un'unica dose, con dose massima di 7 mg/kg.

La dose totale media di mPLS somministrato è stata 158 ± 96 mg e la dose totale media i BIS somministrata è stata $5,0 \pm 1,6$ mg.

Il numero di inalazioni con procaterolo durante l'ospedalizzazione è stata uguale a $10,5 \pm 3,5$ nel gruppo BIS, inferiore a quella nel gruppo mPLS ($16,6 \pm 5,4$, $p < 0,001$). In particolare, i pazienti nel gruppo mPLS hanno richiesto l'uso di broncodilatatore più frequentemente nei giorni 3 - 6 rispetto ai pazienti del gruppo BIS. Infatti, al giorno 3 le inalazioni sono state 3,1 vs 2,2 ($p < 0,001$), al giorno 4, 2,8 vs 1,8 ($p < 0,001$), al giorno 5, 2,3 vs 1,6 ($p < 0,001$) e al giorno 6, 2,2 vs 1,2 ($p < 0,026$).

I livelli di cortisolo il giorno delle dimissioni sono stati valutati in 15 pazienti nel gruppo mPLS e in 18 pazienti nel gruppo BIS, perché gli altri pazienti sono stati dimessi durante il week-end. I livelli di cortisolo sono diminuiti in modo significativo rispetto a quelli valutati all'ammissione in entrambi i gruppi. Mentre i livelli di cortisolo al ricovero erano simili nei 2 gruppi, i livelli sono risultati diversi nei pazienti in dimissione. Infatti, i livelli sono risultati significativamente più alti nel gruppo BIS ($13,9 \pm 6,8 \mu\text{g/dL}$) che nel gruppo mPSL ($8,0 \pm 7,1 \mu\text{g/dL}$; $p = 0,008$). I livelli di cortisolo sono risultati al di sotto dei valori di riferimento di 4 mg/dL in numero superiore nel gruppo mPLS (5 di 15) che nel gruppo BIS (0 di 18, $p < 0,013$). I 5 pazienti con livelli di cortisolo inferiori a 4 sono stati testati nuovamente dopo 1 mese e tutti hanno mostrato livelli normali di cortisolo ($8,0-22,1 \text{ mg/dL}$).

Durante il trattamento, la funzione respiratoria non è risultata diversa nei 2 gruppi e nessun paziente ha necessitato somministrazione addizionale di ossigeno.

L'efficacia di BIS nel trattamento degli attacchi d'asma è stata dimostrata da altri studi, che sono giunti alle stesse conclusioni di questo studio analizzando popolazioni pediatriche fino a 12 anni. D'altra parte, questo studio ha utilizzato dosi inferiori di budesonide ($0,5 \text{ mg}$ per trattamento) rispetto agli altri studi ($0,8-2 \text{ mg}$ per trattamento) giungendo a conclusioni simili agli altri studi.

Uno studio ha suggerito che la somministrazione orale di glucocorticoidi è più efficace nei pazienti pediatrici con asma severa probabilmente a causa della difficoltà di assorbimento nella somministrazione tramite nebulizzazione. Studi futuri dovranno valutare questa problematica.

Per quanto concerne gli effetti della somministrazione di glucocorticoidi sulla funzione surrenale, uno studio ha valutato gli effetti della somministrazione di budesonide a bambini di età compresa tra i 4 e gli 8 anni, 2 volte al giorno per 12 settimane a dosi diverse di budesonide ($0,25$, $0,5$ e 1 mg). I trattamenti non hanno comportato livelli diversi di cortisolo e risposte diverse al test di somministrazione dei glucocorticoidi rispetto al placebo. I dati ottenuti dallo studio qui presentato sono in accordo con quelli già pubblicati.

Lo studio presenta numerose limitazioni. Non è stato effettuato in doppio cieco, circa la metà dei pazienti arruolati era già stato trattato con idrocortisone e.v. prima del ricovero, i livelli di cortisolo sono stati valutati 2 giorni dopo la fine del trattamento e, quindi, la soppressione della funzione surrenale potrebbe essere stata sottostimata. Infine, il numero dei pazienti trattati è stato piccolo.

In conclusione, l'inalazione di budesonide in sospensione (BIS) ha mostrato una efficacia equivalente alla somministrazione parenterale di metilprednisolone nel trattamento di pazienti pediatrici affetti da attacco acuto di asma di grado moderato. La somministrazione di BIS ha portato ad una minore frequenza di somministrazione di broncodilatatori inalatori e non ha comportato la soppressione della funzione surrenalica. Dunque BIS può essere considerata come una opzione terapeutica per gli attacchi moderati di asma bronchiale se l'inalazione viene somministrata in modo appropriato.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse, se non la partecipazione ad organi di governo della World Allergy Organization.

Parole chiave: budesonide, metilprednisolone, asma

Riferimenti bibliografici

Yanagida N. et al. Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. World Allergy Organization Journal (2015) 8:14. DOI 10.1186/s40413-015-0065-0.

Uso di antipsicotici e rischio di embolia polmonare: uno studio caso-controllo nested basato sulla popolazione

A cura della dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'embolia polmonare, stimata in 95 casi su 100.000 anni persona, rappresenta una causa importante di morbilità e mortalità. Una recente revisione sistematica con metanalisi di studi

osservazionali ha evidenziato un aumentato rischio di embolia polmonare associato all'uso di farmaci antipsicotici, ma non significativo.

Il presente studio caso-controllo annidato in una coorte di pazienti trattati con antipsicotici ha valutato l'associazione tra uso di antipsicotici e aumento del rischio di embolia polmonare e, in particolare, se tale rischio è associato ad antipsicotici di prima o di seconda generazione o a singoli antipsicotici.

Come fonte dati è stata utilizzata un'ampia banca dati amministrativa del servizio sanitario della regione Lombardia che raccoglie dati demografici, amministrativi e sanitari informatizzati (prescrizioni farmaceutiche rimborsabili dal servizio sanitario regionale e schede di ricoveri e dimissioni ospedaliere) di circa 10 milioni di residenti della regione Lombardia.

Dalla banca dati di prescrizione farmaceutica è stata identificata una coorte di nuovi utilizzatori tra tutti gli individui di età maggiore di 18 anni che tra il 1° Gennaio 2012 e il 31 Dicembre 2013 avevano ricevuto una prima prescrizione di antipsicotici (ATC N05A, ad eccezione del litio) senza prescrizioni di antipsicotici nei 12 mesi precedenti. Sono stati esclusi i nuovi utilizzatori che dalle schede di dimissione ospedaliera risultavano avere avuto una diagnosi di neoplasia, frattura dell'anca, embolia polmonare e trombosi venosa profonda nell'anno precedente la prima prescrizione di antipsicotici.

È stata considerata come data di ingresso nello studio la data di prima prescrizione dell'antipsicotico. Il follow-up dei pazienti terminava all'occorrenza del primo dei seguenti eventi: diagnosi dell'evento di interesse (embolia polmonare), decesso per una qualsiasi causa, emigrazione dalla regione Lombardia o fine del periodo di studio.

Tra i pazienti della coorte, tramite una ricerca per codici diagnostici *ICD9-CM*, sono stati identificati i casi ricoverati in ospedale per embolia polmonare fatale e non, durante il follow-up. La data di diagnosi è stata considerata come data indice del caso; nel caso di pazienti con più ricoveri per embolia polmonare è stata considerata la data di prima registrazione. Ogni caso è stato *matchato* per età all'ingresso nello studio e sesso a 20 controlli, selezionati per *incidence density sampling* e che alla data indice del caso erano a rischio di sviluppare l'evento in studio. Sono stati esclusi i casi e i controlli che nei 3 mesi precedenti la data indice erano in gravidanza, o avevano avuto diagnosi di frattura dell'anca/femore o neoplasia. Non sono stati inclusi i pazienti con prescrizioni di warfarin o altri agenti antitrombotici (ATC B01AA03 e B01AA07) precedenti la data indice se erano tra i controlli, precedenti sei settimane la data indice se erano casi.

Con riferimento alla data indice, l'uso degli antipsicotici è stato definito come: *corrente*, in caso di almeno una prescrizione nei 3 mesi precedenti; *recente*, con almeno una prescrizione tra 4 e 12 mesi precedenti; e *passata*, con almeno una prescrizione nei 13 mesi e oltre precedenti. L'esposizione corrente è stata classificata in base al tipo di antipsicotico (convenzionale, non convenzionale o entrambi), alla formulazione (orale, iniezione in bolo o in flebo), al numero di confezioni di antipsicotici prescritte, al numero di differenti tipi di antipsicotici prescritti e alla quantità totale di esposizione al farmaco, identificata dividendo il numero totale di antipsicotici prescritti per la dose giornaliera raccomandata in termini di DDD.

Il rischio relativo di embolia polmonare associato all'uso corrente e recente dei vari antipsicotici è stato stimato tramite analisi di regressione logistica condizionale, usando l'uso passato come comparatore. Sono state condotte analisi stratificate per età (≥ 65 anni e < 65 anni) e sesso. Le analisi sono state aggiustate per i seguenti possibili fattori di confondimenti che sono stati identificati nei 12 mesi precedenti la data indice: ricoveri ospedalieri per disturbi psichiatrici, per malattie coronariche, scompenso cardiaco, ictus, malattie croniche epatiche e renali, morbo di Parkinson, diabete, prescrizioni di litio, statine, antiipertensivi e antiipertensivi.

Nella coorte finale di 84.253 nuovi utilizzatori di antipsicotici con un follow-up totale di 88.184 anni-persona (in media un anno per paziente), sono stati identificati 269 eventi di embolia polmonare, con un tasso di incidenza stimato di 305 casi/100.000 anni-persona a rischio.

Tra i 269 individui con diagnosi di embolia polmonare, 232 sono stati definiti come casi e *matchati* a 4.353 controlli. I casi presentavano maggiore probabilità rispetto ai controlli di ricoveri ospedalieri per disturbi psichiatrici o altre condizioni cliniche, e di ricevere trattamenti con antiaggreganti piastrinici e antiipertensivi.

L'uso corrente di antipsicotici era associato ad un aumento del rischio di embolia polmonare circa 2 volte superiore rispetto all'uso passato (OR: 2,31; IC 95%: 1,16-4,59), mentre non è stato osservato alcun incremento di rischio con l'uso recente (0,96; 0,44-2,07). Il rischio di embolia polmonare aumentava con l'uso di antipsicotici convenzionali (3,52; 1,69-7,35), non convenzionali (2,01; 1,01-4,03), e quadruplicava con l'uso concomitante di entrambi (4,21; 1,53-11,59). Altri fattori significativi di rischio erano il numero di antipsicotici prescritti e la quantità totale di esposizione. Dalle analisi di sottogruppo è emerso che le donne più anziane in trattamento con antipsicotici erano esposte ad un maggior rischio di embolia polmonare (4,96; 1,55-15,9). Ulteriori analisi hanno evidenziato che il numero necessario di pazienti da trattare per sviluppare l'evento avverso (NNH) era pari a 624 nel caso di nuovi utilizzatori correnti di antipsicotici, a 244 nel caso di pazienti anziani (over 65) esposti ad antipsicotici, a 326 nel caso di donne esposte ad antipsicotici e a 160 nel caso di donne anziane (over 65) esposte.

Rispetto alla metanalisi pubblicata nel 2013, i risultati dello studio aggiungono significatività a quelli precedenti.

Il rischio di embolia polmonare sembra aumentare più del doppio nei nuovi utilizzatori di antipsicotici che avevano ricevuto almeno una prescrizione negli ultimi tre mesi rispetto a quelli che l'avevano ricevuta più di un anno prima. L'aumento del rischio è triplicato nei nuovi utilizzatori over 65, quadruplicato nelle donne e quasi quintuplicato nelle donne over 65.

I risultati dello studio sono rafforzati da alcuni vantaggi quali l'utilizzo di una banca dati così ampia da consentire la selezione di una coorte molto rappresentativa della popolazione e da ridurre al minimo i bias di selezione e recall bias. Inoltre, rispetto ai precedenti studi che avevano misurato outcome compositi al fine di aumentare la potenza statistica, in questo studio è stata valutata l'embolia polmonare come unico outcome, oltretutto basandosi su dati clinici, quindi evitando bias di misclassificazione dell'outcome.

Le analisi sono state corrette per numerosi fattori di confondimento, ma non è stato possibile, per la natura dei dati, considerarne altri che giocano un ruolo importante nello sviluppo dell'evento in studio, quali fumo, consumo di alcool e BMI. Tuttavia, l'utilizzo di un disegno caso-controllo annidato in una coorte di utilizzatori di antipsicotici ha consentito di minimizzare il potenziale effetto del *confounding by indication*.

Parole chiave: antipsicotici, embolia polmonare, caso-controllo nested

Riferimento bibliografico

Conti V, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of pulmonary embolism: a population-based, nested case-control study. BMC Psychiatry (2015) 15:92 DOI 10.1186/s12888-015-0479-9.

Impatto del potenziale uso inappropriato di FANS nel dolore cronico

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il dolore rappresenta uno dei principali motivi per i quali si ricorre ad una visita medica in tutto il mondo: il dolore di moderata/grave intensità si verifica nel 19% degli europei adulti, e ciò compromette gravemente la qualità della loro vita sociale e lavorativa.

Numerose organizzazioni e associazioni scientifiche hanno compiuto sforzi per trovare soluzioni per questo problema e per facilitare il trattamento del dolore. Nel 1986, l'OMS ha presentato un protocollo analgesico da utilizzare nel trattamento del dolore da cancro, in seguito esteso anche al dolore non oncologico. Si tratta di approccio sequenziale in tre fasi per la somministrazione di analgesici in base alla gravità del dolore che ha applicazione su scala mondiale: i FANS e gli analgesici non-oppioidi sono raccomandati per il dolore lieve, con l'aggiunta di un oppioide blando per il trattamento del dolore moderato e di uno forte per quello grave.

Attraverso uno screening europeo Breivik ha dimostrato che i farmaci più utilizzati per il dolore cronico sono i FANS (44%), seguiti da analgesici oppioidi deboli (23%) e paracetamolo (18%). Solo il 5% dei pazienti assumevano un analgesico oppiaceo maggiore. L'artrosi e l'artrite

reumatoide sono la causa più comune di dolore in Europa (42%), ma le revisioni sistematiche non supportano l'uso a lungo termine di FANS per queste condizioni. Negli Stati Uniti, il consumo di oppioidi negli adulti più anziani è raddoppiato tra il 1999 e il 2010, mentre una recente indagine africana ha dimostrato che solo il 9,5% dei medici utilizza oppioidi per il dolore cronico rispetto al 73% che prescrivono FANS.

I FANS non sono raccomandati per un uso a lungo termine, in quanto i rischi connessi all'uso cronico sono significativi (ulcere letali e sanguinamento intestinale, che si verificano maggiormente all'avanzare dell'età). Ogni anno negli Stati Uniti, gli eventi avversi da utilizzo di FANS a lungo termine provoca circa 103.000 ricoveri e 16.500 decessi.

Diversi studi hanno concluso che questo effetto indesiderato dei FANS tradizionali riguarda anche gli inibitori selettivi della COX-2, chiamati coxib. I FANS diversi dall'aspirina possono portare ad un aumento del rischio del 53% per la fibrillazione atriale, e alcuni FANS non selettivi possono compromettere l'efficacia cardio-preventiva dell'aspirina, bloccando il sito attivo della COX-1. I FANS possono peggiorare l'ipertensione arteriosa e compromettere la funzione renale.

L'uso di FANS diversi dall'aspirina è associato ad un aumento del rischio di linfoma non-Hodgkin e circa un terzo delle persone con orticaria cronica possono avere gravi reazioni ai FANS, inclusi angioedema e anafilassi. I FANS possono mascherare i sintomi iniziali di polmonite pneumococcica e ritardare la terapia antibiotica, predisponendo in tal modo i pazienti a risultati peggiori.

Questo studio si propone di valutare lo schema d'uso dei farmaci per il dolore, FANS con nota AIFA 66 e analgesici oppioidi, in una popolazione inclusa nel sistema farmacovigilanza ed il loro potenziale uso improprio.

È stato effettuato uno studio retrospettivo con un'analisi sistematica del trattamento del dolore dei pazienti, al fine di individuare potenziali errori nella gestione del dolore. I soggetti partecipanti al sistema di farmacovigilanza sono stati osservati per gli acquisti di farmaci prescritti o OTC, quindi generando un profilo farmacologico personale. Ogni soggetto è stato associato, in maniera anonima, a tutte le prescrizioni/acquisti di OTC tramite un codice alfanumerico per un periodo di 18 mesi: i FANS con nota AIFA 66 (descrive i farmaci per i quali la prescrizione deve essere ristretta ad una patologia ed ad un numero limitato di giorni di trattamento) e i farmaci oppioidi con codice ATC N02A.

La prevalenza di utilizzo per questi farmaci è stata calcolata come rapporto tra il numero di soggetti con almeno una prescrizione o rimborso/acquisto dei farmaci di interesse nel corso dello studio e il numero totale di soggetti arruolati nel sistema di sorveglianza. La durata di utilizzo è stata stimata sulla base della posologia raccomandata, il numero di unità, il numero di confezioni e il numero di nuove prescrizioni/acquisti. Per i FANS è stato, inoltre, definito come uso inappropriato un uso superiore ai 21 giorni.

Sono stati analizzati anche la prevalenza di pazienti sovraesposti ai FANS (>21 giorni) e che erano stati sottoposti a terapia per ulcera peptica e reflusso gastroesofageo (ATC A02B) o farmaci antiaggreganti (cardioaspirina, ticlopidina, clopidogrel o prasugrel) e il costo annuale per il concomitante uso individuale di FANS per più di 21 giorni consecutivi e farmaci per il reflusso gastroesofageo.

Per gli oppioidi è stata analizzata la posologia a scalare per valutare il rischio di dipendenza.

Sono stati arruolati un totale di 3050 soggetti con dolore cronico, di età compresa tra 39 e 64 anni, il 65% dei quali erano donne.

Circa 2980 pazienti avevano assunto FANS per più di 21 giorni consecutivi nei 18 mesi di studio (età media 52,4 anni; 43,2% donne). L'uso consecutivo è stato considerato come uso inappropriato dall'AIFA. I 3 farmaci maggiormente utilizzati sono stati l'ibuprofene (27,49%), il ketoprofene (15,27%) e il diclofenac (10,67%). Il trattamento con FANS aveva una durata media di 30,43 giorni consecutivi per le donne e 30,37 per gli uomini. Circa ¼ di questi soggetti era in trattamento per ulcera peptica e reflusso gastroesofageo, e l'82% di essi (570 soggetti) utilizzava inibitori della pompa protonica per il loro trattamento.

Il costo individuale annuale per uso concomitante di FANS per più di 21 giorni e farmaci per reflusso gastroesofageo era di 61,23€.

In totale 238 soggetti trattati con FANS per un periodo superiore ai 21 giorni ha assunto anche i seguenti antiaggreganti: aspirina (B01AC06, il più utilizzato, 91%), ticlopidina (B01AC05) o clopidogrel (B01AC04).

Circa 2400 pazienti, 880 dei quali uomini, aveva utilizzato oppioidi almeno 1 volta; 48 di essi (2%) ha proseguito la terapia per più di 90 giorni consecutivi. Il trattamento con oppioidi aveva una durata media di 158 giorni consecutivi per le donne e 191 per gli uomini. Nella valutazione del dosaggio a scalare non è stato osservato un potenziale rischio di dipendenza tra i soggetti analizzati.

Questo studio conferma un utilizzo eccessivo ed inappropriato di FANS in Italia con un costo annuale di circa 500 milioni di euro rispetto ai 140 milioni per gli oppioidi.

Il punto di forza dello studio, riportato dagli autori riguarda la disponibilità delle informazioni sull'acquisto di farmaci OTC, che ha permesso di avere un profilo su tutti i farmaci usati per il dolore

Tra i limiti segnalati: la popolazione era composta da soggetti che avevano accettato di partecipare al sistema di farmacovigilanza e pertanto non sono rappresentativi della popolazione generale. Inoltre l'acquisto del farmaco non è sinonimo di utilizzo e pertanto i risultati potrebbero essere stati sovrastimati. Tuttavia la correlazione tra la frequenza di una prescrizione e quella successiva fa supporre che il farmaco sia stato assunto.

Parole chiave: FANS, dolore cronico, studio retrospettivo

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Ussai S et al. Impact of potential inappropriate NSAIDs use in chronic pain. *Drug Design, Development and Therapy*, 9: 2073-2077; 2015

Impatto delle nuove linee guida italiane sulla prescrizione degli antibiotici per l'otite media acuta nei pronto soccorsi pediatrici

A cura del Dott. Andrea Ballerini

L'otite media acuta è la più comune causa di utilizzo di antibiotici nei bambini, e presenta un'incidenza di almeno un episodio nel 90% dei bambini di età compresa tra i 3 mesi ed i 2 anni, con un picco nel periodo compreso tra i 6 ed i 12 mesi.

C'è ancora molto dibattito su quale sia il migliore trattamento dell'otite media acuta e come prevenirne le complicazioni. L'utilizzo eccessivo di antibiotici continua ad essere un'importante problema per il suo correlarsi all'aumentata resistenza dei batteri ai farmaci più comunemente prescritti, specie nelle cure primarie. La prescrizione di antibiotici per trattare l'otite media acuta è ancora molto elevata nella maggiore parte delle nazioni. Tale fenomeno può derivare dall'eccessivo carico di lavoro che rappresentano i bambini con otite media per le famiglie, in particolare per la gestione del dolore percepito dai bambini ed i disturbi di sonno ad esso associati.

Ciononostante, l'80% dei casi di otite media acuta guarisce spontaneamente dopo 72 ore dall'inizio dei sintomi e per questo l'American Academy of Pediatrics (AAP) consiglia come strategia di trattamento l'osservazione dell'evoluzione della patologia. Usando come riferimento queste linee guida americane del 2004, nel 2010 sono state pubblicate le linee guida pediatriche italiane per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'otite media acuta. In esse si raccomanda un utilizzo degli antibiotici solamente nei casi di otite severa bilaterale in bambini di età inferiore a 2 anni o nei casi di perforazione timpanica spontanea. In tutti gli altri casi è possibile osservare l'evoluzione della patologia e prescrivere l'antibiotico in accordo con i genitori solamente quando si hanno peggioramenti o non si vedono miglioramenti nelle prime 48-72 ore. Tra gli antibiotici è consigliato l'utilizzo dell'amoxicillina come prima scelta in caso di otiti in pazienti a basso rischio di patogeni resistenti. Il trattamento del dolore associato

all'otite prevede invece l'utilizzo di una dose appropriata di antidolorifici (paracetamolo o ibuprofene).

L'obiettivo principale del seguente studio era di valutare retrospettivamente l'impatto delle nuove linee guida sulla prescrizione degli antibiotici nella terapia dell'otite media acuta nei pronti soccorsi pediatrici.

Lo studio è stato condotto considerando come coorte tutti bambini visitati nel pronto soccorso pediatrico della clinica pediatrica dell'Università di Modena nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2007 ed il 31 dicembre 2013.

Questo studio comprende sia periodi precedenti che successivi all'introduzione delle linee guida pubblicate nel 2010. Tutti i genitori dei bambini potenzialmente coinvolti hanno dato il consenso a raccogliere ed analizzare i dati contenuti nelle cartelle cliniche e non è stata necessaria l'approvazione interna dal comitato etico ospedaliero vista la natura retrospettiva dello studio.

Sono stati considerati possibili candidati per l'inclusione nello studio tutti i bambini di età inferiore a 14 anni se come diagnosi alla dimissione presentavano una tra le seguenti voci: otite, otite media acuta, otorrea, mal di orecchio, mastoidite acuta o sospetta mastoidite.

Sono stati esclusi tutti i bambini con otite esterna o presentanti immunodeficienza, malformazioni craniofacciali o una storia clinica positiva per mastoidite o precedente chirurgia all'orecchio (es. timpanoplastica od impianto cocleare) non essendo compresi nelle linee guida. Tutti i bambini visitati in pronto soccorso sono stati valutati da un pediatra tramite otoscopia ed in caso di cerume, otorrea o sospetta mastoidite è stata richiesta una consulenza otorinolaringoiatrica. Dopo la diagnosi e la scelta del trattamento iniziale, i genitori sono stati istruiti a consultare un pediatra di libera scelta entro 24-48 ore per un follow-up appropriato.

Di ogni bambino sono state raccolte informazioni riguardo il sesso, l'età, la diagnosi alla dimissione (otite o mastoidite), il tipo di gestione clinica stabilito e l'eventuale antibiotico prescritto.

Ai fini delle analisi si sono categorizzati i bambini in tre classi di età: minori di 2 anni, compresi tra 2 e 6 anni e maggiori di 6 anni. In base alla gestione clinica sono stati divisi a loro volta in ulteriori 3 gruppi: gruppo non trattato con antibiotici, gruppo con prescrizione di antibiotico e gruppo che ha continuato la terapia antibiotica prescritta prima dell'arrivo in pronto soccorso pediatrico.

I dati sono stati riportati come frequenze assolute o percentuali ed analizzati con il test statistico del chi-quadro di Pearson per valutare eventuali differenze nell'utilizzo degli antibiotici o nella comparsa di mastoiditi tra il gruppo trattato prima o dopo la pubblicazione delle linee guida del 2010. Le analisi sono state condotte tramite il software STATA ed è stato considerato significativo un p-value di 0.05.

Dei 127'866 bambini visitati in pronto soccorso pediatrico nel periodo considerato, 5'115 presentavano le caratteristiche per essere inclusi nello studio. Esclusi tutti i soggetti presentanti almeno un criterio di esclusione, 4'573 (89.4%) sono stati valutati nelle analisi finali. Di questi il 56% erano maschi, con una distribuzione non omogenea nelle varie fasce di età, comprendendo il 47% dei bambini nel gruppo dei minori di 2 anni, il 38% nel gruppo di età compresa tra 2 e 6 anni ed il 15% con età superiore ai 6 anni.

Escludendo 14 bambini con antibiotici già assunti prima della visita in pronto soccorso, è stato prescritto un antibiotico nell'81% dei bambini con diagnosi di otite media acuta. Non sono state notate differenze né del numero di prescrizioni né della classe di antibiotici prescritta nel gruppo valutato dopo la pubblicazione delle nuove linee guida. L'antibiotico più comunemente prescritto è risultato l'amoxicillina-clavulanico seguito dall'amoxicillina e la cefuroxima, con distribuzioni simili nei 2 periodi.

I casi di mastoidite sono stati solamente 40 (0.9%) ed ugualmente distribuiti nei due periodi (52.5% vs 47.5%) senza differenze significative nella quantità percentuale di prescrizioni di antibiotici prima della comparsa della complicazione.

Il livello di prescrizione di farmaci antibiotici in bambini con otite media acuta rimane ancora elevato nei pronti soccorsi pediatrici, nonostante l'introduzione di linee guida che raccomandano un periodo di osservazione prima della prescrizione nella maggiore parte dei casi.

Il seguente studio ha mostrato come non sia facile l'applicazione di nuove linee guida in un setting quale il pronto soccorso pediatrico e quanto la pratica clinica comunemente utilizzata sia difficile da modificare. Risultati simili sono stati visti anche in altre nazioni dove le linee guida consigliano il risparmio di antibiotici preferendo un periodo di osservazione clinica.

La paura di possibili complicazione è il maggiore motivo che porta alla prescrizione degli antibiotici. Inoltre molti pediatri probabilmente temono un non adeguato follow-up clinico dei pazienti visti direttamente in pronto soccorso o in ambulatorio e quindi si sentono più sicuri prescrivendo subito un antibiotico.

Un altro punto di fondamentale importanza nella terapia delle otiti medie acute è la scelta dell'antibiotico da utilizzare in prima linea, che dovrebbe essere caratterizzato dal minore spettro di azione possibile. L'amoxicillina (specie se associata ad acido clavulanico) e la cefuroxima sono entrambi antibiotici ad ampio spettro ed ancora comunemente prescritti, aumentando il rischio di sviluppare resistenze. Precedenti studi hanno dimostrato che è molto più facile cambiare la tipologia di antibiotico prescritto rispetto al cambiamento della gestione clinica del paziente.

La mastoidite acuta resta la più comune complicazione seria dell'otite media acuta nei bambini più piccoli e studi epidemiologici dimostrano che si presenterebbero solamente 1-2 casi extra di mastoiditi ogni 100'000 otiti in caso di non utilizzo degli antibiotici al momento della diagnosi. Per questo motivo, il numero necessario di pazienti da trattare per prevenire anche un solo caso di mastoidite sarebbe troppo elevato per rendere di fatto la terapia consigliata in tutti i casi di otite media acuta e si assocerebbe solamente ad elevati rischi di sviluppare resistenze batteriche.

Tra i limiti dello studio vanno citati la sua natura retrospettica che ne riduce l'accuratezza nella valutazione della gravità e la durata della patologia, nonché l'assenza di un follow-up adeguato.

Non è stato possibile inoltre recuperare i dati mancanti o essere certi della qualità delle diagnosi effettuate. C'è inoltre il rischio che la corte considerata fosse maggiormente soggetta a complicazioni od ad avere forme più gravi di otite, essendo passata per il pronto soccorso senza avere avuto una gestione completa della patologia da parte di un pediatra di libera scelta o domiciliare.

Nonostante questi limiti, il modo migliore per aumentare l'aderenza alle nuove linee guida resta probabilmente un'efficace campagna informativa associata ad una migliore gestione degli appuntamenti di follow-up.

Parole chiave: Antibiotici, otite media acuta, mastoidite, pediatria.

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Silvia Palma, Cristiano Rosafio, Cinzia Del Giovane, Viviana Dora Patianna, Laura Lucaccioni, Elisabetta Genovese, Paolo Bertolani and Lorenzo Iughetti

The impact of the Italian guidelines on antibiotic prescription practices for acute otitis media in a paediatric emergency setting.

Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:37 - doi 10.1186/s13052-015-0144-4.

Doxorubicina liposomiale non-pegilata nel linfoma: tossicità ed efficacia in un ampio studio clinico osservazionale

A cura della Dott.ssa E. Salvatorelli

Il linfoma non-Hodgkin rappresenta uno dei più comuni disordini linfoproliferativi. L'uso delle antracicline ha migliorato in maniera significativa la prognosi di questa patologia e di altri linfomi, soprattutto quando vengono somministrate in regimi polichemioterapici contenenti ciclofosfamide, vincristina e prednisolone (CHOP) o schemi simili (CHOP like). Tuttavia, l'uso clinico della doxorubicina e delle antracicline in generale è spesso limitato dall'insorgenza di tossicità cardiaca, soprattutto nei pazienti più anziani e ciò il più delle volte induce i clinici a ridurre la dose, rimandare il trattamento o perfino interrompere la somministrazione

dell'antraciclina, con ovvia diminuzione dell'efficacia terapeutica. Per questo è sempre più stringente la necessità di avere a disposizione farmaci alternativi alle antracicline che siano meno cardi tossici, ma ugualmente efficaci. Un'alternativa interessante è offerta dal Myocet®, una doxorubicina incapsulata in un liposoma non-pegilato, che induce minori effetti collaterali a carico del cuore, ma che conserva la stessa efficacia della doxorubicina convenzionale. Evidenze cliniche dimostrano che la somministrazione di doxorubicina liposomiale non-pegilata non influenza la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), uno dei parametri utilizzati in clinica per valutare la presenza di danno cardiaco. Per questo motivo il Myocet® è stato somministrato off-label in molti linfomi e mielomi come alternativa meno cardi tossica alla doxorubicina convenzionale. Inoltre, secondo le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), la somministrazione della doxorubicina liposomiale in sostituzione alla doxorubicina tradizionale è raccomandata nei pazienti che presentano disfunzioni cardiache o che risultano per altri motivi inadeguati a tollerare regimi terapeutici a base di doxorubicina tradizionale. Dati preliminari sull'efficacia e la tossicità in pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) a basso rischio, evidenziano buoni risultati in seguito alla somministrazione di rituximab, ciclofosfamide, Myocet® e prednisolone (R-COMP), con la presenza di rari casi di eventi cardiaci associati al trattamento; gli stessi risultati favorevoli si sono ottenuti anche in pazienti che presentavano danni cardiaci pre-esistenti. Tuttavia mancano ancora dati su grandi coorti di pazienti che possano valutare l'efficacia e la tollerabilità di trattamenti chemioterapici contenenti il Myocet®.

Pertanto nell'articolo in esame, gli autori si pongono come obiettivo quello di valutare l'efficacia e la tossicità di regimi terapeutici contenenti Myocet® in uno dei più grandi studi osservazionali multicentrici su pazienti con linfoma.

Sono stati valutati retrospettivamente 326 pazienti, trattati tra Marzo 2008 e dicembre 2013 in 11 centri oncologici austriaci e in 1 centro oncologico italiano. Tutti i pazienti inclusi nell'analisi avevano ricevuto almeno un trattamento contenente Myocet®. La tossicità è stata valutata nell'intervallo di tempo che intercorreva tra la somministrazione della prima dose di Myocet® e i due mesi dopo l'ultima dose della rispettiva linea di terapia, ed i vari gradi di tossicità ematologica e non-ematologica sono stati classificati secondo la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In particolare, in questa analisi nei pazienti sottoposti a trattamenti contenenti antracicline si è evidenziato un ampio spettro di eventi cardiaci che andavano dallo scompenso cardiaco congestizio, alle aritmie, alla sindrome acuta coronarica e morte cardiaca improvvisa. Per identificare possibili fattori di rischio, gli autori hanno cercato di individuare una possibile correlazione tra le caratteristiche dei pazienti, i parametri di laboratorio, e tutti gli eventi cardiaci di qualsiasi grado durante e dopo terapie contenenti Myocet®. Le caratteristiche dei pazienti prese in considerazione all'inizio del trattamento con terapie contenenti Myocet® sono state: sesso, età, istologia, grado della malattia, performance status, indice prognostico internazionale, comorbidità al momento della diagnosi (malattie cardiovascolari, diabete, malattia polmonare ostruttiva cronica, disordini gastrointestinali, malattie reumatiche, insufficienza renale, frazione di eiezione ventricolare (LVEF <55%), precedenti terapie antitumorali). I parametri di laboratorio valutati sono stati i seguenti: livelli di emoglobina, conta dei leucociti, neutrofili e trombociti, troponina T, NT-proBNP e proteina C reattiva. In termini di risposta e sopravvivenza, la remissione completa e la remissione parziale sono state valutate in base ai criteri di risposta malattia-specifica, e in tutti i casi la risposta doveva persistere per almeno due mesi. La sopravvivenza libera da malattia è stata calcolata dal primo giorno del trattamento contenente Myocet® fino alla progressione della malattia o morte, mentre la sopravvivenza globale è stata calcolata dal primo trattamento con Myocet® fino all'ultimo follow-up o morte. Per quanto riguarda i risultati: i) la tossicità più comune di grado 3/4 era di tipo ematologica ed in particolare leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e neutropenia febbrile; ii) 43 pazienti su 326 presentavano eventi cardiaci di ogni grado, per lo più scompenso cardiaco congestizio; iii) l'elevata incidenza di eventi cardiaci di qualunque grado correlava con la presenza di malattia polmonare ostruttiva cronica ed elevati livelli di NT-proBNP; iv) lo sviluppo di un grave danno cardiaco correlava con le comorbidità cardiovascolari ed elevati livelli di NT-proBNP. In termini di risposta e di sopravvivenza si sono ottenuti i seguenti risultati: i) un elevato tasso di risposta globale si osservava tra tutti i pazienti ed era paragonabile a quello che si riscontrava

nei pazienti sottoposti a trattamenti terapeutici convenzionali; in generale il trattamento era efficace in 226 pazienti su 326, ed in particolare per i pazienti sottoposti a trattamento in prima linea contenente Myocet® la risposta era pari al 76%; ii) la progressione libera da malattia è stata valutata solo per i pazienti che presentavano disordini linfoproliferativi istologicamente più gravi e il valore medio era sempre almeno >50%; iii) la sopravvivenza globale variava a seconda dei diversi disordini linfoproliferativi e il valore medio era sempre almeno > 66%. Attualmente il Myocet® è approvato in associazione con la ciclofosfamide per il trattamento in prima linea del cancro metastatizzato della mammella nelle donne adulte e due ampi studi di fase III così come una meta-analisi evidenziano come la doxorubicina liposomiale sia meno cardi tossica della doxorubicina convenzionale. Inoltre le linee guida dell'ESMO suggeriscono di sostituire la doxorubicina con la doxorubicina liposomiale nei pazienti con DLBCL e disfunzioni cardiache. In realtà ad oggi non esistono evidenze definitive per raccomandare la somministrazione della doxorubicina liposomiale come alternativa alla doxorubicina convenzionale. Inoltre al momento rimangono in sospeso molte questioni: il Myocet® è effettivamente meno cardi tossico anche nei pazienti con linfoma?; i trattamenti contenenti Myocet® possono essere raccomandati anche nei pazienti anziani e/o in pazienti che presentano comorbidità cardiache pre-esistenti?; il Myocet® può essere somministrato a pazienti giovani che hanno una lunga aspettativa di vita dopo la cura?; il Myocet® può essere indicato in tutti i pazienti che richiedono trattamenti chemioterapici contenenti doxorubicina?.

La dettagliata analisi della tossicità ed efficacia delle terapie contenenti Myocet® in un'ampia coorte di pazienti affetti da neoplasie ematologiche non ha consentito di stabilire se i trattamenti contenenti Myocet® siano effettivamente meno cardi tossici, sia per la natura retrospettiva dell'analisi che per la mancanza di un confronto diretto con terapie analoghe contenenti doxorubicina tradizionale.

Inoltre nello studio si sono registrati numerosi eventi cardiaci, ma ciò nonostante bisogna sottolineare che la popolazione di pazienti presa in esame, era già caratterizzata da diverse comorbidità cardiache pre-esistenti. Forse il dato più importante di questo studio è proprio l'identificazione di possibili fattori di rischio predittivi dell'insorgenza di eventi cardiaci. Tra tutti i fattori presi in considerazione, le comorbidità cardiache, gli elevati livelli di NT-proBNP e la pre-esistente malattia polmonare ostruttiva cronica sono quelli che più sembrano correlare con il rischio di insorgenza di cardi tossicità nei pazienti sottoposti a multiterapie con Myocet®. Per poter confermare in maniera definitiva la superiorità (o non inferiorità) della doxorubicina liposomiale non-pegilata in termini di tossicità e/o efficacia rispetto alla doxorubicina convenzionale, sarebbero necessari studi clinici prospettici che confrontino direttamente i regimi terapeutici contenenti Myocet® con i classici schemi terapeutici a base di doxorubicina convenzionale in pazienti affetti da diversi disordini linfoproliferativi.

Riferimento bibliografico:

Wasle I, Gamberith G, Kocher F, Mondello P, Jaeger T, Walder A, Auberger J, Melchardt T, Linkesch W, Fiegl M, Mian M. Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94(4):593-601.

Parole chiave: doxorubicina, liposoma non-pegilato, linfoma non-Hodgkin, studio osservazionale.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato dal "Verein für Tumorforschung." Ines Wasle ha ricevuto fondi dalla Austrian Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH; Michael Fiegl ha ricevuto un compenso onorario per le lectures (Roche, TEVA).

Efficacia comparativa dello switching a natalizumab nella sclerosi multipla attiva A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Per i pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) con ricaduta, in terapia di prima linea con interferon-beta (IFN β) o glatiramer acetato (GA), il passaggio ad altra terapia immunomodulante potrebbe rappresentare una strategia di trattamento potenzialmente utile. Esistono diverse evidenze che lo *switching* tra IFN β e GA e tra terapie differenti da IFN β può migliorare la risposta dei pazienti al trattamento. D'altra parte, natalizumab (TYSABRI) è

raccomandato anche in pazienti in trattamento con IFN β o GA con ricaduta. In un'unica analisi retrospettiva, il tasso di ricaduta nei soggetti trattati senza risultato con IFN β /GA, si è ridotto significativamente dopo lo *switch* a un altro prodotto a base di IFN β /GA o a natalizumab, ma i 2 gruppi non sono stati comparati. Uno studio osservazionale ha mostrato che i pazienti che sono passati a natalizumab o a IFN β /GA dopo il fallimento di una prima linea di trattamento (IFN β /GA), avevano più probabilità di non presentare una ricaduta, una progressione della disabilità e un'evidenza di attività della malattia alla risonanza magnetica (RMN), rispetto a quelli trattati con formulazioni di IFN β e GA. In considerazione delle limitate evidenze osservazionali e la mancanza di evidenze da studi randomizzati controllati, sembra necessario studiare gli outcome di uno *switch* di trattamento a natalizumab.

Obiettivo dello studio è stato comparare l'efficacia e la persistenza del trattamento in pazienti con SM che sono passati a una terapia con natalizumab versus i pazienti che sono passati a GA e IFN β dopo il presentarsi di una ricaduta durante il trattamento con IFN β o GA.

Durante lo studio sono stati comparati il tasso di ricaduta, la persistenza del trattamento e la progressione della disabilità in pazienti affetti da SM che hanno cambiato terapia dopo il fallimento dei trattamenti BRACE (Betaferon[®], Betaseron[®], Rebif[®], Avonex[®], Copaxone[®] o Extavia[®]), utilizzando metodi di matching (propensity score matching) su campioni provenienti dal MSBase Observational Registry e dal TYSABRI Observational Program (TOP). I pazienti nel braccio di trattamento BRACE sono stati reclutati dal MSBase Observational Registry online che è stato istituito nel 2004 allo scopo di raccogliere informazioni correlate alla patologia da pazienti afferenti a centri clinici per la SM. Dall'aprile 2013, un totale di 21348 pazienti con SM in 60 centri clinici in 26 continenti, è stato inserito nel registro. Ciascun centro ha raccolto dati delle visite cliniche di routine, quali la data d'insorgenza della SM, la categoria diagnostica, lo score EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale)*, la data d'insorgenza della ricaduta e le sue caratteristiche, la RMN cerebrale. I pazienti trattati con natalizumab sono stati reclutati dal TOP, uno studio in aperto, multinazionale, multicentrico, osservazionale prospettico, condotto in diversi centri clinici in Europa, Australia, Canada e Argentina. I pazienti sono stati reclutati entro 3 mesi dall'inizio della terapia con natalizumab. L'endpoint primario è stato la sicurezza a lungo termine. L'endpoint secondario ha incluso la misura dell'attività della malattia. In TOP, la ricaduta è stata definita come nuovi o il ripresentarsi di sintomi neurologici, non associati a febbre, della durata ≥ 24 ore e seguiti da un periodo di 30 giorni di stabilità o miglioramento. L'efficacia del trattamento è stata inizialmente comparata tra i pazienti che sono passati dalla terapia BRACE a natalizumab o che sono passati tra i differenti BRACE. Comparazioni addizionali sono state effettuate utilizzando 3 sottogruppi di pazienti: (1) pazienti in terapia solo con IFN β e con *switching* a GA o natalizumab; (2) pazienti in terapia solo con GA e con *switching* a IFN β o natalizumab; (3) pazienti in terapia solo con IFN β e GA con *switching* ad altro IFN β o natalizumab. Gli outcome primari di efficacia sono stati il tasso di ricaduta annualizzato (ARR, annualized, relapse rate), il tempo della prima ricaduta in trattamento, d'interruzione del trattamento e di progressione della disabilità confermato. Un'analisi dell'area sotto la curva (AUC) per disabilità/tempo è stata condotta come outcome secondario. Dei 3377 pazienti in TOP che hanno incontrato i criteri d'inclusione e sono passati dai trattamenti BRACE a natalizumab e dei 1147 pazienti in MSBase che hanno incontrato i criteri d'inclusione e sono passati tra i trattamenti BRACE, 869 sono stati appaiati con successo tramite il *propensity score*. Come atteso, le covariate al basale erano marcatamente differenti tra i gruppi di trattamento, con una severità della malattia maggiore dimostrata nei pazienti che sono passati a natalizumab. La media (SD) di follow-up rispetto al basale è stata di 2,24 anni (2,47) nel gruppo BRACE comparato a 1,95 anni (1,23) nel gruppo natalizumab (P=0,002). Durante i primi 12 mesi dopo lo *switch* del trattamento, l'ARR è stato più alto nei pazienti passati a una terapia con altro BRACE (media, 0,58, SD, 0,86) rispetto a quelli passati a natalizumab (media, 0,20; SD, 0,52) (P<0,0001), che rappresenta una riduzione relativa del 66% in ARR per i pazienti che sono passati a natalizumab. Questa differenza è stata sostenuta negli anni successivi. Durante il periodo di studio, i pazienti che sono passati a natalizumab hanno presentato una riduzione del 54% del rischio di una prima ricaduta (hazard ratio [HR], 0,46; 95% intervallo di confidenza [CI], 0,39-0,53; P<0,001). Quando l'analisi è stata limitata ai primi 12 mesi dopo lo *switch* del trattamento, il rischio di una prima ricaduta si è ridotto del 65% per i pazienti che sono passati a natalizumab (HR, 0,35; 95% CI, 0,28-0,44; P <0,001).

Per i pazienti che sono passati a natalizumab, c'è stata una riduzione del rischio di ulteriore interruzione del trattamento del 60% (HR, 0,40; 95% CI, 0,34-0,47; $p < 0,001$). I pazienti che sono passati a natalizumab hanno presentato una riduzione del 74% del rischio di interruzione del trattamento (HR, 0,26; 95% CI, 0,20-0,34, $p < 0,001$). Quarantuno (4,7%) dei 869 pazienti che sono passati a natalizumab sono risultati positivi per gli anticorpi anti-JCV almeno una volta nel corso del periodo di follow-up. Delle 869 coppie appaiate, un totale di 374 pazienti nel braccio BRACE e 514 pazienti nel braccio natalizumab hanno soddisfatto il requisito minimo di 3 punteggi EDSS e sono stati inclusi nell'analisi per la progressione della disabilità. I pazienti che sono passati a natalizumab hanno presentato una riduzione del 26% del rischio di progressione della disabilità a 3 mesi (HR, 0,74; 95% CI, di 0,55-0,97; $P=0,036$). Non è stata riscontrata una differenza significativa nel tempo di progressione della disabilità confermata quando l'analisi è stata limitata ai primi 12 mesi dopo lo *switch* di trattamento (HR, 0,86; 95% CI, 0,51-1,44; $P=0,561$). Dei 1738 pazienti appaiati, 568 hanno presentato un follow-up minimo di trattamento di 24 mesi necessario per l'inclusione nell'analisi AUC. Non sono state riscontrate differenze significative in ogni caratteristica di base tra i gruppi di trattamento, tuttavia l'accertamento dell'EDSS durante l'intervallo dei 24 mesi è stato significativamente più frequente nel braccio BRACE comparato a quello natalizumab. All'interno della finestra temporale dell'analisi AUC dei 24 mesi, la media (SD) del numero di visite con riportato dallo score EDSS è stata di 4,75 (1,72) nel braccio BRACE e 3,67 (0,65) nel braccio natalizumab ($P = 0,0001$). I pazienti che sono passati da BRACE a natalizumab hanno presentato un carico di disabilità significativamente inferiore, misurata in termini di valori di AUC standardizzati a 24 mesi, comparati ai pazienti che sono passati tra le terapie BRACE. L'AUC media cumulativa si è ridotta da 0,64 EDSS-anni nel braccio di trattamento con natalizumab rispetto al braccio di trattamento BRACE (natalizumab: media [SD], -3,30 [1,65] EDSS anni; BRACE:-2,66 [1,70] EDSS anni; $P < 0,0001$). Nella regressione quantile, l'AUC mediana standardizzata a 24 mesi si è ridotta a 1,54 EDSS-anni (95% CI -2,30, -0,78) ($P < 0,0001$) nei pazienti che sono passati a natalizumab rispetto a quelli che sono passati ai trattamenti BRACE. In un'analisi di sensibilità l'AUC mediana standardizzata a 24 mesi si è ridotta a 1,01 EDSS-anni nel gruppo natalizumab rispetto al gruppo BRACE ($P=0,001$). Nel sottogruppo di pazienti inseriti nell'analisi AUC, coloro che sono passati a natalizumab hanno avuto una riduzione del 45% del rischio di progressione della disabilità confermata a 3 mesi (HR, 0,55; 95% CI, 0,35-0,88; $p = 0,012$). Per verificare questo risultato e identificare eventuali bias secondari, l'analisi è stata limitata a un sottoinsieme di pazienti dei quali sono state registrate 5 visite (al basale, 6, 12, 18 e 24 mesi) ed è stata osservata una riduzione significativa nell'AUC mediana standardizzata a 24 mesi di 1,68 EDSS-anni (95% CI -2,51, -0,69), 1,59 EDSS-anni (95% CI -2,47, -0,72), e 1,56 EDSS-anni (95% CI, -2,35, -0,75), rispettivamente nel braccio passato a natalizumab rispetto a quelli passati a BRACE. Non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche di base tra i bracci di trattamento in ogni sottogruppo. Il follow-up medio nel sottogruppo 1 è stato di 2,24 (2,30) anni nel gruppo GA comparato con 1,98 (1,23) anni nel gruppo natalizumab; nel sottogruppo 2 è stato di 1,69 (2,01) anni nel gruppo IFN β comparato con 1,73 (1,17) anni nel gruppo natalizumab; nel sottogruppo 3 è stato di 1,82 (1,94) anni nel gruppo IFN β comparato con 1,79 (1,13) anni nel gruppo natalizumab. In tutti i sottogruppi, l'ARR nei primi 12 mesi dopo lo *switching* di trattamento è stata più bassa nei pazienti che sono passati a natalizumab comparati quelli che sono passati ad altra terapia BRACE; la relativa riduzione in ARR è stata del 70% nel sottogruppo 1, 65% nel sottogruppo 2 e 75% nel sottogruppo 3. L'ARR rimane più basso nel gruppo natalizumab negli anni successivi in tutti i gruppi. I pazienti che sono passati a natalizumab hanno anche avuto un più basso rischio di ricaduta e d'interruzione del trattamento comparati ai pazienti che sono passati ad altra terapia BRACE in tutti i gruppi. Per valutare la sensibilità del modello utilizzato è stato rimodellato il braccio di trattamento in termini di predittore della ricaduta, d'interruzione del trattamento e della progressione della disabilità confermata a 3 mesi, considerando anche la RMN, dove disponibile. La riduzione del tasso di ricaduta associata a natalizumab rispetto a BRACE è stata osservata nell'analisi primaria (HR 0,46, 95% CI 0,39-0,53, reference=BRACE) ed è stata fortemente resistente all'influenza del tipo di lesione riscontrata alla RMN. In assenza di studi clinici randomizzati la tecnica *propensity matching* può dare una stima dei benefici associati alle varie decisioni terapeutiche nella pratica clinica. Utilizzando ampi database è stato possibile dimostrare che i pazienti con ricaduta in terapia con BRACE ha avuto un outcome migliore dopo lo *switching* a natalizumab rispetto ad altre terapie BRACE.

Lo *switching* a natalizumab riduce significativamente il tasso di ricaduta, il rischio di una prima ricaduta e di eventi d'interruzione del trattamento, comparato allo *switching* tra IFN β e GA. Inoltre, riduce il rischio di progressione della disabilità confermata e di disabilità totale dopo i primi 24 mesi dopo lo *switch*.

Conflitto di interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: natalizumab, SM, MSBase Observational Registry e dal TYSABRI Observational Program (TOP)

Riferimenti bibliografici: Spelman T et Al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Apr;2(4):373-87. doi: 10.1002/acn3.180. Epub 2015 Feb 27.

***EDSS:** scala clinica di valutazione proposta da Kurtzke per valutare il grado di severità della SM in termini si danno neurologico. La disabilità neurologica, dipende nei pazienti affetti da SM dall'attività lesiva del processo demielinizzante a carico del Sistema nervoso centrale. EDSS =0: Paziente con obiettività neurologica normale demielinizzante. EDSS da 1 a 3.5: Il paziente è pienamente deambulante, pur avendo deficit neurologici evidenti in diversi settori (motorio, sensitivo cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve o moderato, non interferenti sulla sua autonomia. Da un EDSS =4 in su, i disturbi della deambulazione diventano preponderanti per il calcolo della disabilità.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Confronto di performance clinica fra la maschere laringea Guardian e quella ProSeal A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

La maschera laringea Guardian (G-LMA, Ultimate Medical Pty Ltd, Richmond, Vic, Australia) è un dispositivo monouso innovativo a base di silicone per il mantenimento della pervietà delle vie aeree che impedisce che la caduta dell'epiglottide vada ad ostruire l'apertura del tubo, e con un'ottima tenuta della cuffia a livello dell'epiglottide, per favorire la ventilazione, ed a livello dell'ipofaringe per la protezione delle vie aeree. Tale dispositivo è inoltre provvisto di un tubo di drenaggio gastrico, di un sistema di aspirazione del materiale proveniente dall'ipofaringe e di un palloncino pilota dotato di una valvola con un indicatore di pressione intracuffia (ICP). La G-LMA è stata approvata solo recentemente dall'SFDA (State Food and Drug Administration). La maschera laringea ProSeal (P-LMA, Laryngeal Mask Company, Henley-on-Thames, UK) è un altro dispositivo a base di silicone, multiuso e dotato di una cuffia modificata al fine di migliorarne la tenuta, con un tubo che consente il drenaggio delle secrezioni gastriche e l'accesso al tubo digerente, e impedisce l'insufflazione gastrica involontaria.

Dal momento che i due dispositivi presentano diversità nella forma di cuffia e tipologia di tubo tale da determinare differenze nell'efficacia della cuffia di isolare saldamente le vie aeree e quindi nel processo di ventilazione, scopo di questo lavoro è stato confrontare la performance clinica fra G-LMA e P-LMA e la loro morbidity faringo-laringea.

Questo studio randomizzato prospettico è stato eseguito al *Department of Anesthesiology, Tianjin Medical University General Hospital e Tianjin Children's Hospital*, Cina, dove sono stati arruolati 80 pazienti adulti con classificazione ASA di grado I e II, candidati a intervento chirurgico in elezione condotto in posizione supina sotto anestesia endovenosa totale ed allocati nel gruppo G-LMA (gruppo G, 40 pazienti) e P-LMA (gruppo P, 40 pazienti). La cuffia di ogni dispositivo è stata gonfiata con aria fino a raggiungere un'ICP di 60 cmH₂O e mantenuta

costante per tutta la durata dell'intervento mediante un misuratore di pressione (Ambu Deutschland GmbH, Germany). Come *endpoint* primario dello studio è stata confrontata la pressione di chiusura delle vie aeree (ASP = *air way sealing pressure*) ottenuta utilizzando le due maschere, mentre come *endpoint* secondario è stata misurata l'efficacia e la sicurezza in relazione a posizionamento ottimale, tempo e semplicità di inserimento, volume di aria necessario per il gonfiaggio della cuffia ad una ICP di 60 cmH₂O, misurazione della ICP, numero di tentativi di inserimento del sondino gastrico, tempo di inserimento dello stesso, valutazione del posizionamento laringeo del dispositivo attraverso fibra ottica, morbidità faringo-laringea postoperatoria (stimata in base alla comparsa di dolore alla gola, disfagia e/o disfonia).

L'uso di G-LMA ha determinato un'ASP ad una ICP di 60 cmH₂O, significativamente maggiore rispetto a P-LMA ($p = 0,04$), ed un volume di aria per il gonfiaggio della cuffia significativamente maggiore (G-LMA=22,60±3,27 ml versus P-LMA=13,90±1,19 ml; $p<0,0001$), con una probabilità di successo di inserimento del dispositivo al primo tentativo paragonabile ($p=1,000$). Sia il tempo necessario per il posizionamento della maschera ($p<0,0001$) sia il tempo di inserimento del sondino gastrico ($p<0,0001$) sono emersi significativamente ridotti con G-LMA rispetto a P-LMA. Il volume di aria impiegato per il gonfiaggio della cuffia a 60 cmH₂O è risultato più elevato con G-LMA rispetto a P-LMA ($p<0,0001$) senza però differenze nella misura della pressione intracuffia a 30, 60, 90 e 120 minuti ($p=0,823$; $0,182$; $0,870$; $0,658$). Non sono state riscontrate differenze significative fra i due dispositivi nel raggiungere il successo di posizionamento dei dispositivi (primo tentativo: G-LMA 97,5%; P-LMA 95%), nella facilità di inserimento ($p=0,60$), nella posizione nelle vie aeree identificata mediante fibra ottica ($p=0,60$), nel successo di inserimento del sondino gastrico (100% al secondo tentativo) e nella morbidità faringo-laringea postoperatoria ($p=1,00$) relativa a mal di gola, disfagia e disfonia a 1, 2 e 24 ore dalla procedura.

Concludendo, questo studio evidenzia come l'impiego di un dispositivo innovativo quale G-LMA permetta di ottenere un'elevata pressione di isolamento delle vie aeree durante la ventilazione controllata, con un posizionamento più rapido sia del dispositivo che del sondino gastrico rispetto all'uso di P-LMA in pazienti adulti sottoposti ad anestesia generale e alla contemporanea somministrazione di bloccanti neuromuscolari. La probabilità di successo di posizionamento al primo tentativo, la semplicità delle manovre di inserimento e la morbidità faringo-laringea postoperatoria sono risultate invece paragonabili per entrambi dispositivi. Tuttavia, al fine di confermare i risultati di questo lavoro, si rendono necessari ulteriori studi clinici che coinvolgano coorti di pazienti più ampie.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: anestesia, maschera laringea, ventilazione assistita

Riferimenti bibliografici

Pajiyar AK, et al. Comparisons of clinical performance of guardian laryngeal mask with laryngeal mask airway ProSeal. *BMC Anesthesiol.* 2015; 15(1):69.

Lo studio IMPART: trial randomizzato sull'efficacia e sicurezza del dornase alfa rilasciato dal nebulizzatore eRapid in pazienti affetti da fibrosi cistica

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La fibrosi cistica è caratterizzata da una patologia polmonare progressiva dovuta a secrezioni dense e viscosi che portano all'instaurarsi di infezioni e infiammazioni croniche. Nel corso degli ultimi anni, la sopravvivenza per i pazienti affetti da fibrosi cistica è aumentata, grazie allo sviluppo e all'aumentato utilizzo di agenti terapeutici diretti a ridurre le infezioni e infiammazione. Le linee guida per il trattamento di patologie croniche respiratorie richiedono diversi approcci terapeutici e, solitamente, i pazienti affetti da fibrosi cistica richiedono una terapia intensiva, a lungo termine che comprende fisioterapia toracica, mucolitici, idratazione

delle vie aeree, antinfiammatori e antibiotici.

Il Dornase alfa è una desossiribonucleasi I umana ricombinata, enzima che idrolizza il DNA extracellulare presente nell'espettorato dei pazienti con fibrosi cistica in vitro, riducendone la viscoelasticità. Nei pazienti con fibrosi cistica, il farmaco è indicato per migliorare la funzionalità polmonare e ridurre il rischio di esacerbazione polmonare; le linee guida per il trattamento cronico in pazienti con fibrosi cistica suggeriscono l'utilizzo di dornase alfa in pazienti con età superiore ai 6 anni; il farmaco viene somministrato attraverso l'inalazione di una soluzione aerosol prodotta da un sistema nebulizzatore ad aria compressa. Il sistema eRapid (PARI Respiratory Equipment, Midlothian VA) è un nebulizzatore elettronico che usa una tecnologia a membrana vibrante (eFlow®); il dispositivo è piccolo, leggero, più silenzioso e più facilmente trasportabile rispetto ai sistemi convenzionali. Il dispositivo eRapid è stato valutato in 2 trial europei; in un trial clinico randomizzato e crossover in cui il dispositivo eRapid è stato messo a confronto con un dispositivo convenzionale per il rilascio di una soluzione salina, in un periodo di 2 settimane di utilizzo, sono stati osservati valori simili di FEV₁ e una maggior soddisfazione dei pazienti che utilizzavano il nuovo dispositivo eRapid. In un altro trial osservazionale, i pazienti affetti da fibrosi cistica trattati con diverse terapie inalatorie, passati da un nebulizzatore convenzionale a quello eRapid per un anno, non hanno mostrato significative variazioni nella funzionalità polmonare rispetto all'anno precedente con utilizzo del dispositivo tradizionale, ma il tempo di inalazione totale al giorno è risultato ridotto con il dispositivo eRapid.

La stessa tecnologia è stata utilizzata anche per altri dispositivi e, anche in questi casi, il tempo di inalazione è risultato ridotto e i pazienti erano complessivamente più soddisfatti con i nuovi dispositivi rispetto a quelli tradizionali.

In questo articolo sono riportati i risultati dello studio IMPART, il primo studio randomizzato, controllato e crossover diretto a confrontare stabilità della funzionalità polmonare, sicurezza, qualità della vita e preferenze dei pazienti del dornase alfa rilasciato dal dispositivo eRapid rispetto a un sistema tradizionale (Pari LC Plus) in pazienti affetti da fibrosi cistica.

Questo studio di fase IV, multicentrico, randomizzato, in aperto, crossover è stato condotto in 15 centri americani da dicembre 2012 a giugno 2013 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01712334). In seguito ad uno screening iniziale, ai pazienti è stato somministrato dornase alfa 2,5 mg con il sistema nebulizzatore LC Plus jet una volta al giorno per un periodo di 2 settimane prima di essere assegnati in maniera casuale (1:1) al trattamento 1 o 2. I pazienti nel gruppo 1 utilizzavano il dispositivo eRapid per le prime 2 settimane e il nebulizzatore LC Plus per le successive 2 settimane; i pazienti nel gruppo 2, invece, utilizzavano i 2 dispositivi nell'ordine opposto.

Nello studio sono stati inclusi pazienti di età superiore a 6 anni con una diagnosi confermata di fibrosi cistica a cui era stato prescritto dornase alfa una volta al giorno per almeno 6 mesi prima dello screening e che presentavano valori di FEV₁ ≥ 40%. Sono stati esclusi i pazienti che nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione, avevano presentato un'infezione respiratoria acuta o esacerbazione polmonare, quelli che avevano iniziato un nuovo trattamento respiratorio cronico (ad esempio con corticosteroidi per via inalatoria, terapia antibiotica per via orale o inalatoria, ibuprofene ad alte dosi, soluzione salina per via inalatoria, ivacaftor) e quelli che avevano modificato la fisioterapia. Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti che erano stati ricoverati nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o che avevano programmato un ricovero durante il periodo dello studio o che avevano ricevuto un trapianto d'organo.

La funzionalità polmonare è stata valutata al tempo zero e alla fine di ogni trattamento, ovvero al giorno 14 e 28. Gli outcome riportati dai pazienti sono stati valutati attraverso il CFQ-R, Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (che valuta la qualità della vita dei pazienti con fibrosi cistica con un punteggio da 0-100 per ogni parametro). Alla fine di ogni periodo di trattamento, ai pazienti è stato richiesto di completare il TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (per valutare la soddisfazione al trattamento riportata dai pazienti di età superiore a 14 anni; questo test include 14 parametri all'interno di 4 più ampi domini: efficacia, effetti collaterali, comodità e grado generale di soddisfazione), oltre a un questionario riguardante la preferenza per una delle 2 tipologie di dispositivi.

L'end-point primario di efficacia era la valutazione del parametro FEV1 alla fine di ogni periodo di trattamento; l'end-point di efficacia comprendeva la valutazione dei parametri FVC e FEF e degli outcome riportati dai pazienti attraverso il TSQM. La differenza nel tempo richiesto per somministrare il farmaco con il dispositivo eRapid e quello LC Plus è stato riportato dai pazienti in un'analisi post hoc.

Lo studio ha valutato 99 pazienti (4 dei quali sottoposti a screening 2 volte per un totale di 103 pazienti); di questi, 44 hanno utilizzato il dispositivo eRapid nel primo periodo di trattamento e quello LC Plus nel secondo; mentre 41 pazienti hanno utilizzato i dispositivi in ordine inverso. L'età media dei pazienti era di 13,6 anni (range 6-44) e la maggior parte bianchi (97,6%). L'end-point primario di efficacia è stato raggiunto (equivalenza tra i due dispositivi): il rapporto medio (90% CI) tra il valore FEV1 predetto per i due dispositivi è risultato pari a 100,9%; il 90% CI è un valore compreso nei limiti (80%-125%) che soddisfano i criteri di equivalenza. Ottantacinque pazienti hanno compilato il CFQ-R alla fine di ogni periodo di trattamento e non si sono registrate differenze nella maggior parte dei parametri valutati. Il questionario TSQM è stato compilato da 35 pazienti di età ≥ 14 anni; il dispositivo eRapid ha ricevuto punteggi più elevati per i parametri riguardanti la comodità e l'efficacia, così come per il grado generale di soddisfazione (valore medio eRapid 82,1 vs 79,3 per LC Plus). Il tempo medio di somministrazione riportato dai pazienti è risultato di 2,7 min per il dispositivo eRapid rispetto a 10,2 min per quello LC Plus. Nel complesso, la maggior parte dei pazienti di età compresa tra 6-13 anni (n=47) ha dichiarato di preferire il dispositivo eRapid (89,4%) rispetto a quello LC Plus (8,5%) o di non avere preferenze (2,1%); il 90,5% dei pazienti di età ≥ 14 anni (n=21) ha preferito il nuovo eRapid.

È stato riportato un numero simile di eventi avversi per i due dispositivi; 34 pazienti (40%) hanno riportato almeno 1 evento avverso durante lo studio, 18 (21,2%) durante il trattamento con eRapid e 24 (28,2%) con LC Plus. Tutti gli eventi avversi registrati non sono risultati gravi o tali da portare al decesso del paziente, o a una riduzione della dose o interruzione del trattamento.

In conclusione, rispetto ai classici dispositivi, il sistema eRapid risulta un nebulizzatore elettronico migliore per il rilascio di dornase alfa di stessa efficacia rispetto agli altri dispositivi, ma con un tempo inferiore di inalazione. Sulla base dei risultati dello studio, l'utilizzo del dispositivo eRapid può essere considerato per i pazienti con fibrosi cistica a cui è stata prescritta una terapia respiratoria cronica.

Gli autori riportano come questi risultati, aggiunti a quelli ottenuti da altri studi, possono portare all'approvazione dei dispositivi che utilizzano questo tipo di tecnologia da parte delle agenzie regolatorie.

Parole chiave: fibrosi cistica, nebulizzatori, Dornase alfa

Conflitto d'interesse: due autori dichiarano di aver ricevuto compensi dalla Genentech; altri sono dipendenti hanno partecipato alla progettazione dello studio, nonché alla raccolta e analisi dei dati

Riferimento bibliografico:

Sawicki G. S. et al., Randomized trial of efficacy and safety of dornase alfa delivered by eRapid nebulizer in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2015 Apr 25. pii: S1569-1993(15)00103-4. doi: 10.1016/j.jcf.2015.04.003.

Preferenza, soddisfazione ed errore nell'uso degli inalatori Genuair™ o Breezhaler™ in pazienti con BPCO: uno studio multicentrico e randomizzato in cross-over

A cura del Dott. Dario Botti

In commercio esistono numerosi *device* per la somministrazione del trattamento broncodilatatorio a pazienti affetti da BPCO, per esempio inalatori pressurizzati di polvere secca predosati, oppure inalatori o nebulizzatori a componente mista. Ogni inalatore offre vantaggi e svantaggi che possono impattare sulla *compliance* del paziente, e quindi avere un effetto

negativo sulla terapia inalatoria; scegliere un *device* il più appropriato possibile per la tipologia di paziente influisce molto positivamente sulla gestione della patologia, traducendosi, dunque, in beneficio terapeutico sicuro.

Nonostante il continuo rilievo dato all'importanza delle terapie inalatorie per il controllo della BPCO, una scorretta procedura di somministrazione degli agenti broncodilatanti è comune in questi pazienti e sembra essere la causa di un ridotto controllo della patologia negli pneumopatici.

Le diverse caratteristiche di un inalatore possono aiutare a promuovere l'aderenza e l'uso di una tecnica corretta, includendo convenienza, efficienza e facilità d'uso, fornendo semplici istruzioni con un minimo potenziale d'errore.

Il dispositivo Genuair™ è un *device* multidose di nuova generazione, realizzato da AstraZeneca, studiato per la somministrazione di acilidinio bromuro (un antagonista muscarinico *long-acting*) da solo o in combinazione con formoterolo fumarato (un agonista beta2 *long-acting*) nel trattamento di mantenimento della BPCO.

Le caratteristiche del *device* Breezhaler™ (realizzato da Novartis) consta nell'essere monodose e a funzionamento inalatorio via respirazione, lavorando attraverso il rilascio di una polvere secca rilasciata da una capsula di gelatina molle. Al paziente viene richiesto di posizionare la capsula nel *device* prima dell'inalazione della dose.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare la scelta, la soddisfazione e gli errori possibili dei pazienti dopo l'utilizzo per un periodo di 2 settimane di un farmaco placebo inalatorio via Genuair™ o Breezhaler™.

Lo studio si presenta come randomizzato, in cross-over, in aperto e condotto in cinque centri localizzati in Germania, Spagna e Gran Bretagna fra Luglio e Ottobre 2013.

I pazienti eleggibili per l'inclusione dovevano avere un'età ≥ 40 anni e dovevano essere affetti da BPCO da moderata a severa stabile secondo la classificazione GOLD ($FEV_1 \geq 30\%$ ma con $< 80\%$ del valore previsto per persona sana, e un rapporto tra FEV_1 e capacità vitale $< 0,7$).

I pazienti dovevano essere naive all'utilizzo di entrambi i *device* per inalazione da almeno due anni. Fra i criteri d'esclusione figuravano la presenza di patologie croniche incontrollate (soprattutto patologie che affliggono la coordinazione e/o il sistema motorio e altre patologie croniche respiratorie concomitanti) o una riacacerbazione della BPCO nelle 6 settimane precedenti la prima visita.

Lo studio è stato così predisposto: i pazienti eletti sono stati sottoposti a due visite a distanza di due settimane l'una dall'altra. Alla prima visita i pazienti sono stati randomizzati per l'inalazione del placebo sia con Genuair™ sia con Breezhaler™ o viceversa. Durante questa visita alcuni addetti hanno dimostrato ai pazienti il corretto uso di entrambi gli inalatori secondo la sequenza cui erano destinati. I pazienti avevano cinque tentativi per raggiungere un controllo efficace dell'inalazione, quelli che non hanno dimostrato di saper utilizzare correttamente il *device* sono stati esclusi dallo studio.

Dopo questa prima visita i pazienti hanno continuato ad utilizzare a domicilio entrambi i *device* per inalazione e a due settimane (Visita 2) gli addetti hanno verificato preferenza, soddisfazione e correttezza d'uso del *device*, oltre che la *compliance* con l'utilizzo dei dispositivi. Inoltre, i pazienti hanno dovuto dimostrare che a due settimane sapevano utilizzare correttamente i *device* per inalazione.

Centoventotto pazienti sono stati arruolati e randomizzati per lo studio: di questi 127 sono stati inclusi nella e 124 hanno completato lo studio. Nessuno dei pazienti ha discontinuato lo studio dimostrando di non utilizzare correttamente il *device* dopo cinque tentativi.

Di 128 pazienti randomizzati, 98 (76,6%) e 96 (75%) hanno raggiunto una corretta autonomia nell'utilizzo dei *device* Genuair™ e Breezhaler™ già al primo tentativo.

La maggior parte dei pazienti erano maschi ($n=91$ (71,1%)), l'età media era di 67,6 anni, mentre la FEV era di 49,3%. La *compliance* è stata alta per entrambi i *device* (Genuair™ 95,3%; Breezhaler™ 94,6%); 110 dei 123 pazienti della popolazione *intent-to-treat* hanno indicato di preferire dopo due settimane d'utilizzo il *device* Genuair™ rispetto al Breezhaler™ (72,7 vs 27,3%; $p<0,001$).

Il punteggio di soddisfazione totale, su una scala 0-100, espresso alla seconda visita, è stato significativamente a favore del *device* Genuair™ rispetto al Breezhaler™ (80,5 vs 73,7); quando ai pazienti è stato richiesto di indicare la possibilità di continuare a utilizzare un inalatore, su una scala 0-100, il punteggio medio è stato significativamente maggiore per Genuair™ rispetto a Breezhaler™ (79,6 vs 63,6); la differenza media nel punteggio è quindi stata di 16 punti.

A due settimane dall'utilizzo di Genuair™ e Breezhaler™ pochi pazienti hanno compiuto errori nell'utilizzo dei *device* rispetto al tempo zero (1° approccio, Genuair™ n=28 (22,8%) vs Breezhaler™ n=30 (24,4%); 2° approccio, Genuair™ n=4 (3,3%) vs Breezhaler™ n=9 (7,3%)).

La forza dello studio sta nel fatto che all'interno dei diversi inalatori era contenuto un farmaco placebo, nonostante i pazienti continuassero ognuno la propria terapia broncodilatatoria: questo approccio minimizza i *bias* di errore e permette una vera riflessione circa la scelta di un *device* rispetto all'altro.

Rimane inoltre incoraggiante il fatto che la maggior parte dei pazienti abbia espresso una preferenza per il *device* Genuair™ rispetto al Breezhaler™, a prescindere dal fatto che alcuni pazienti non abbiano espresso alcuna preferenza. Inoltre è importante sottolineare come lo studio sia stato effettuato in un'ampia area geografica, coinvolgendo professionisti con diversi *background* professionali e che la valutazione sia stata realizzata dopo due settimane di utilizzo a casa, riflettendo le reali condizioni d'utilizzo dei *device*.

In questo studio i pazienti affetti da BPCO hanno espresso una valutazione statisticamente significativa per il *device* Genuair™ rispetto al Breezhaler™, nonostante la percentuale di errori nell'utilizzo dei dispositivi per inalazione sia bassa e paragonabile per entrambi i *device*. Rimane importante sottolineare come assicurarsi che il paziente assumi correttamente queste terapie sia fondamentale per la compliance e il trattamento a lungo termine della BPCO.

Parole chiave: BPCO, *device* per inalazione, Genuair™/Breezhaler™

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Pascual S. et al, Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. NPJ Prim Care Respir Med. 2015 Apr 30;25:15018. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.18.

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
ISSN 2282-474X

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

| | |
|------------------------------------|---|
| Direttore responsabile | Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino) |
| Vice-Direttore | Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) |
| Coordinatori | Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) |
| Web Editor | Dott. Federico Casale (Università di Torino) |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) |

Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari)
Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli)
Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova)
Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)
Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Unicampus Roma)
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: 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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi

scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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