



**Newsletter numero 180 del 15.12.2015**

---

**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

- Efficacia e tollerabilità della intensificazione del co-trattamento insulinico tramite terapia basale e terapia in bolo in pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente co-trattati con terapia basale con insulina glargine o terapia insulinica ai pasti con insulina glulisina: lo studio osservazionale PARTNER
- Valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale in una rete di sorveglianza sentinella nel periodo 2010-13, Stati Uniti
- Sicurezza ed efficacia dello switch terapeutico da eparina a basso peso molecolare a dabigatran in pazienti sottoposti ad operazioni elettive di protesi di anca o ginocchio
- Monitoraggio terapeutico degli antipsicotici di seconda generazione in pediatria: uno studio osservazionale nella pratica clinica quotidiana
- Efficacia e sicurezza del misoprostolo somministrato a donne prima del parto per prevenire l'emorragia post-parto: studio randomizzato per cluster con disegno stepped wedge

**Efficacia e tollerabilità della intensificazione del co-trattamento insulinico tramite terapia basale e terapia in bolo in pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente co-trattati con terapia basale con insulina glargine o terapia insulinica ai pasti con insulina glulisina: lo studio osservazionale PARTNER***A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

In pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM), il controllo glicemico previene lo sviluppo delle complicanze diabetiche. Al paziente la cui glicemia non viene più controllata dal trattamento con antidiabetici orali viene prescritto un trattamento insulinico aggiuntivo. Questo trattamento può prevedere la somministrazione di insulina long-acting (basal insulin-supported oral therapy - BOT) o somministrazione di insulina short-acting ai pasti (supplementary insulin therapy - SIT). Nei pazienti in cui i valori di HbA<sub>1c</sub> sono oltre il target 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento BOT o SIT occorre intensificare il trattamento insulinico, passando al cosiddetto BBT (basal-bolus therapy), consistente in un bilanciamento tra il trattamento basale con una insulina long-acting (ad esempio, insulina glargine) e il trattamento al bisogno in prossimità del pasto (ad esempio, insulina glulisina).

Questo studio valuta efficacia e tollerabilità del passaggio da un trattamento convenzionale in cui il paziente affetto da diabete di tipo 2 viene trattato con terapia orale e insulina (terapia supplementare con insulina long-acting - BOT- o terapia supplementare ai pasti con insulina short-acting -SIT) ad una tipologia di trattamento più intensivo, denominato BBT, quando i valori di HbA<sub>1c</sub> sono al di sopra dei limiti per 3-6 mesi. Questo trattamento prevede l'utilizzo di antidiabetici orali in associazione con insulina basale long-acting e, ai pasti, insulina short-acting (BBT). In particolare, lo studio valuta due tipi di BBT: insulina glargine + insuline short-acting e insulina glulisina + insuline long-acting.

Lo studio PARTNER è uno studio osservazionale condotto da diabetologi non ospedalieri tedeschi. Sono stati arruolati nello studio i pazienti T2DM che avevano assunto insulina glargine (Lantus) o insulina glulisina (Apidra) per almeno 3 mesi con regime BOT o SIT senza aver raggiunto un controllo glicemico adeguato (HbA<sub>1c</sub> superiore al 6,5%). I pazienti dovevano avere almeno 18 anni ed essere in grado di effettuare da soli il monitoraggio glicemico. Sono stati esclusi pazienti per i quali i farmaci allo studio erano controindicati e quelli con anamnesi di tumore maligno, abuso di alcol e tossicodipendenza.

Lo studio prevedeva 3 visite: quella di screening/baseline, quella a 3 mesi e quella a 6 mesi.

Endpoint primario dello studio è stata la valutazione del cambio della percentuale della HbA<sub>1c</sub> dopo 3 e 6 mesi rispetto alla visita di baseline nei pazienti trattati con uno dei 2 regimi BBT.

Endpoint secondari sono stati: 1) la percentuale di pazienti con HbA<sub>1c</sub> inferiore a 6,5 o 7,0 (target meno stringente); 2) il cambio medio dei livelli di glucosio a digiuno (FBG); 2) la percentuale di pazienti con FBG inferiore a 5,6 mmol/L (100 mg/dl); 3) la dose media (unità/die) e la dose per kilogrammo di peso corporeo di insulina glargine o insulina glulisina durante il trattamento BOT o SIT e durante il trattamento BBT; 5) il rapporto tra la dose dell'insulina glargine e la dose di insulina prandiale (nel gruppo ex BOT) e il rapporto tra la dose dell'insulina glulisina e la dose totale di insulina basale (nel gruppo ex SIT); 6) modifiche nel peso; 7) parametri di soddisfazione rispetto alle diverse modalità di somministrazione dell'insulina (SoloStar®, KlikStar®, and TactiPen®); 8) pressione arteriosa e lipidi sierici.

Relativamente alla sicurezza dei trattamenti, è stata verificata: 1) l'incidenza di ipoglicemia confermata (glicemia inferiore a 70 mg/dL); 2) l'incidenza di severa ipoglicemia confermata (glicemia inferiore a 56 mg/dL); 3) l'incidenza di eventi avversi, inclusi quelli seri.

Sono stati screenati 1530 pazienti (834 maschi e 689 femmine) da 258 siti tedeschi tra luglio 2011 e luglio 2012. Tutti i pazienti (1530) sono stati utilizzati per valutare la sicurezza dei trattamenti ma per solo 1301 pazienti è stato possibile effettuare l'analisi di efficacia.

Il gruppo dei pazienti trattati con insulina glulisina è risultato meno numeroso (17%) del gruppo trattato con insulina glargine (78%). Il 3% dei pazienti è stato trattato con entrambi i farmaci e relativamente a 30 pazienti sono giunti dati incompleti (2%). L'antidiabetico orale più utilizzato è risultato essere la metformina.

È stata osservata una frequenza relativamente alta di complicazioni diabetiche (>40% in entrambi i gruppi): neuropatia (40%), malattie cardiovascolari e nefropatie (20%) e retinopatie (15%). Il trattamento BOT o SIT era durato 3-12 mesi nel 34% dei pazienti, 1-3

anni circa nel 30-28% dei pazienti (SIT e BOT, rispettivamente), 3-6 anni nel 26-22% dei pazienti, più di 6 anni nel 5-6% dei pazienti.

La concentrazione di HbA<sub>1c</sub> è diminuita dopo il trattamento (8,67%, 8,46% e 7,38% alla baseline, a 12 e a 24 settimane, rispettivamente, nel gruppo ex BOT e 8,46%, 7,66% e 7,30% alla baseline, a 12 e a 24 settimane, rispettivamente, nel gruppo ex SIT)( $P<0,0001$ ). La percentuale di pazienti in cui HbA<sub>1c</sub> è diminuita dopo il trattamento è stata uguale a 80,7 e 83,4% nel gruppo ex SIT e 83,3 e 87,1% nel gruppo ex BOT.

Il numero di pazienti che hanno raggiunto i livelli target di glicosilazione di HbA<sub>1c</sub> dopo 24 settimane di trattamento sono stati il 17,9 e 18,6% nei gruppi ex SIT e BOT, rispettivamente, e il target meno restrittivo è stato raggiunto dal 47,1 e 43,0% nei gruppi ex SIT e BOT, rispettivamente. Le sottoanalisi hanno dimostrato un miglior controllo glicemico nei pazienti con una durata del diabete inferiore. La percentuale di maschi che hanno risposto al trattamento è risultata leggermente superiore a quello delle femmine (5%).

Il trattamento ha anche ridotto in modo altamente significativo l'FBG ( $P<0,0001$ ). In particolare, FBS è diminuito di 35 e 46 mg/dL a 12 e a 24 settimane, rispettivamente, nel gruppo ex-SIT e 37 e 47 mg/dL a 12 e a 24 settimane, rispettivamente, nel gruppo ex-BOT. Questo risultato è stato confermato in tutti i sottogruppi analizzati. Gli under 65 hanno mostrato un controllo glicemico migliore. Il numero di pazienti che ha raggiunto il controllo dell'FBG (14% circa) è stato inferiore a quello osservato relativamente al raggiungimento di una percentuale di glicosilazione di HbA<sub>1c</sub> soddisfacente.

L'intensificazione del trattamento non ha cambiato il peso dei pazienti.

La somministrazione dell'insulina tramite SoloStar® ha ottenuto il miglior punteggio relativamente alla soddisfazione del paziente.

La pressione del sangue è diminuita leggermente: da 138/81 a 135/79 mmHg nel gruppo ex-SIT, da 139/82 a 135/80 mmHg nel gruppo ex-BOT. Nel gruppo ex-BOT i livelli di colesterolo, LDL e trigliceridi sono diminuiti in seguito al trattamento di circa 10, 6 e 31 mmol/L, rispettivamente, e le HDL sono aumentate leggermente (1,5 mmol/L). Dati simili ma quantitativamente inferiori si sono osservati nel gruppo ex-SIT (più piccolo dal punto di vista numerico).

Sono stati registrati 24 eventi avversi in 24 pazienti. Di questi, 14 erano seri. L'evento avverso osservato più frequentemente è stata l'ipoglicemia ( $n=9$ ), quasi sempre grave ( $n=8$ ). Nel gruppo ex-BOT sono stati osservati 2 casi di artralgia e una reazione di ipersensibilità. Nel gruppo ex-SIT è stato osservato un caso di encefalopatia ipertensiva, 1 di epicondilitis e 1 artralgia. Ma questi 3 eventi avversi sono stati classificati dallo sponsor come non correlati alla trattamento. Tra i 14 eventi avversi seri sono stati osservati 4 decessi non correlati alla trattamento, 1 caso di tumore pancreatico e 1 caso di encefalopatia ipertensiva.

Questo studio conferma studi precedenti che hanno dimostrato un buon controllo glicemico sia nei pazienti affetti da T2DM, sia nei pazienti affetti da diabete di tipo 1.

È ormai accertato che l'ipoglicemia aumenta il rischio cardiovascolare e le linee guida attuali raccomandano regimi terapeutici che non provochino ipoglicemia. I casi di ipoglicemia in questo ed altri studi sono osservati in circa l'1% dei pazienti, suggerendo che il regime BBT basato su glargine e/o glulisina è ben tollerato.

Intensificare il trattamento insulinico in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con glicemia mal controllata passando ad un protocollo terapeutico BBT da protocollo terapeutico BOT (usando glargine) o SIT (usando glulisina) migliora il controllo glicemico ed è ben tollerato.

**Conflitti di interesse:** diversi autori, inclusi il primo autore, hanno fatto interventi sponsorizzati da diverse industrie farmaceutiche, inclusa la Sanofi-Aventis, che ha sponsorizzato lo studio. La Sanofi-Aventis è stata responsabile della distribuzione dei documenti e della raccolta dei dati, inclusi i controlli di completezza e plausibilità così come della verifica effettuata in circa il 3% dei centri e della gestione delle discrepanze risolte tramite queries rivolte ai centri interessati.

**Parole chiave:** diabete di tipo II, insulina, PARTNER

#### Riferimenti bibliografici

Pfohl M et al. Effectiveness and tolerability of treatment intensification to basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes on previous basal insulin-supported oral therapy with insulin glargine or

supplementary insulin therapy with insulin glulisine: the PARTNER observational study. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11, 569–578.

### **Valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale in una rete di sorveglianza sentinella nel periodo 2010-13, Stati Uniti**

*A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

I vaccini antinfluenzali sono ampiamente utilizzati per ridurre l'onere delle epidemie annuali dovute alle infezioni da virus influenzali. Negli Stati Uniti (US), le raccomandazioni universali sulla vaccinazione sono state stabilite per soggetti dai 6 mesi di età nel 2010. L'efficacia del vaccino antinfluenzale (VE) è monitorata annualmente per determinare la VE in confronto a ciascun ceppo di influenza stagionale nei differenti gruppi quali bambini, adulti e anziani. Un approccio per il monitoraggio della VE è una variante degli studi caso-controllo nota come disegno a test-negativo. In questo disegno i pazienti con malattie respiratorie sono stati identificati in ambito clinico e testati per il virus influenzale. I pazienti test-positivi sono stati definiti casi, mentre i pazienti test-negativi sono stati definiti controlli. La VE è quindi stimata tramite la comparazione della copertura vaccinale dei casi e dei controlli, aggiustando per i potenziali fattori di confondimento. Il disegno a test-negativo è cresciuto in popolarità per la facilità con cui è possibile raccogliere i dati e poiché il disegno dà, in modo esplicito, il conteggio dei comportamenti di assistenza sanitaria che possono creare dei bias per la stima della VE come negli studi caso-controllo tradizionali. Studi di simulazione hanno dimostrato che il disegno a test-negativo può produrre una stima accurata della VE in varie circostanze. Nel 2009 l'US CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha stabilito il IISP (Influenza Incidence Surveillance Project) quale rete sentinella di sorveglianza per determinare l'onere comunitario per i consulti per le infezioni acute respiratorie e per le infezioni da virus influenzali. Attraverso la raccolta è possibile stimare la VE utilizzando un approccio a test-negativo.

Obiettivo dello studio è stato effettuare una stima della VE attraverso la raccolta di dati sullo stato delle vaccinazioni antinfluenzali e sui ceppi di virus influenzali circolati nelle stagioni 2010-11, 2011-12, 2012-13.

Questo studio ha coinvolto pazienti che hanno partecipato al sistema di sorveglianza impiegato dall'assistenza sanitaria per il monitoraggio delle infezioni respiratorie acute (ARI), con conferma laboratoristica di influenza da infezione. La sorveglianza è stata condotta in 101 cliniche sotto la supervisione di 13 giurisdizioni di sanità pubblica. L'IISP utilizza routinariamente campioni e dati ottenuti da sistemi di sorveglianza sanitaria. I pazienti sono stati valutati dallo staff clinico per identificare ARI con una insorgenza  $\leq 7$  giorni precedenti al consulto; ARI è stata definita dalla presenza di almeno 2 dei seguenti sintomi: febbre, tosse, mal di gola, rinorrea, e congestione. I primi 10 pazienti con ARI che si sono presentati per ciascuna settimana hanno eseguito un tampone nasofaringeo, orofaringeo o nasale con esame colturale per i test influenzali. Durante le visite sono stati raccolti dati demografici e clinici. I campioni sono stati testati in laboratori statali e di salute pubblica per il virus influenzale tipo A e B con sottotipi o influenza A (H1N1) pdm09 e A (H3N2) utilizzando il pannello diagnostico del CDC Human Influenza Virus RT-PCR. Lo stato della vaccinazione antinfluenzale nel IISP è stato considerato come autoriportato anche se i metodi di raccolta dei dati riportati sono stati differenti. Un paziente è stato considerato vaccinato se il vaccino è stato effettuato in un periodo  $> 14$  giorni prima dell'insorgenza della malattia. Dall'agosto 2010 al dicembre 2013, sono stati reclutati 17652 pazienti e di questi 572 (3.2%) non sono stati testati per l'influenza. In aggiunta, 397 (2.2%) dei pazienti erano di età  $< 6$  mesi e sono stati esclusi. Dei rimanenti 16683 pazienti, 3893 (23.3%) sono risultati positivi per influenza A a virus A o B. L'influenza stagionale 2010-11 è stata caratterizzata dalla circolazione mista sia di virus A (H1N1), A (H3N2) e B, mentre la stagione 2012-13 è stata dominata da virus A (H3N2) e B. I ceppi dei vaccini sono stati abbinati ai ceppi prevalenti per ciascuna stagione. Almeno 10 pazienti test-positivi sono stati identificati per 20, 17 e 23 settimane consecutive nel 2010-11, 2011-12, 2012-13, rispettivamente. I 10650 pazienti inclusi durante le tre stagioni influenzali sono stati

distribuiti per età da 6 mesi a 99 anni, e la maggior parte dei quali erano bambini in età scolare tra 6 e 17 anni e adulti tra 18 e 49 anni; mentre poco meno della metà erano maschi. Tutte le analisi statistiche riportate sono state basate sui 10650 pazienti. Le vaccinazioni antinfluenzali sono state riportate per 30.4% dei pazienti test-negativi per influenza comparato al 18.6% sei pazienti test-positivi. Le caratteristiche dei pazienti sono state stratificate in relazione al tipo/sottotipo di influenza. Dei 10650 pazienti, 80,8% ha riportato episodi di malattia febbrile. La VE stimata per tutti i tipi influenza è stata del 47% (95% CI, intervallo di confidenza: 42%, 52%), distribuite per stagione dal 40 al 51%. È stato riscontrato che la VE è stata comparativamente elevata per il virus dell'influenza A(H1N1) rispetto all'influenza A (H3N2) e B. Per ogni virus influenzale, la VE tendeva a ridursi con l'aumentare dell'età da 34 a 58% laddove l'intervallo di confidenza non includeva lo zero. Mentre la dimensione del campione non è stata sufficiente a condizionare lo stato e la settimana di arruolamento, risultati molto simili sono stati ottenuti quando condizionati dallo stato e dal mese di arruolamento. Per quanto riguarda le stime di VE età e stagione specifiche date da qualunque tipo di influenza, queste sono cadute nel range dal 32 al 36% per ciascun anno, anche se una robusta stima per gli adulti di età  $\geq 50$  anni non è stata possibile nel 2010-11 a causa di un basso reclutamento in questo gruppo di età. Non è stato possibile fare stime di VE puntuali per età contro l'influenza B nel 2011-12 o contro la A (H1N1) nel 2012-13 a causa di una loro bassa circolazione durante questi anni. Stime puntuali per la VE nell'analisi completa dei casi sono state veramente coerenti con le stime dell'analisi principale che hanno utilizzato un'assegnazione multipla per i dati mancanti. Questo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo la storia delle vaccinazioni è stata in gran parte autoriferita e non è stata validata, e questo potrebbe aver creato un bias con conseguente sottostima della VE; non è stato possibile determinare se i bambini vaccinati di età  $< 9$  anni sono stati completamente vaccinati, vale a dire se i bambini senza precedente vaccinazione antinfluenzale avevano ricevuto 2 dosi di vaccino ad almeno 21 giorni di distanza. Seconda limitazione è stata che le revisioni mediche non sono state condotte al fine di accertare le condizioni mediche sottostanti che avrebbero potuto essere dei fattori confondenti ed anche dei potenziali bias nella stima della VE. Terzo limite è rappresentato dall'impossibilità di eseguire diverse analisi secondarie; non sono stati raccolti i dati relativi alla tipologia di vaccino ricevuto, impedendo così l'analisi di VE per specifici tipi di vaccino, se vaccini da virus inattivati o da virus vivi attenuati. Infine, non sono stati raccolti dati relativi sulla storia delle precedenti vaccinazioni e non è stato possibile esaminare le potenziali conseguenze della ripetizione della vaccinazione sulla VE. La moderata stima della VE in questo studio, suggerisce che la vaccinazione antinfluenzale ha un impatto sulla salute pubblica sostanziale ed enfatizza l'importanza dello sviluppo di vaccini più immunogenici per fornire una più alta protezione a tutte le età, e il declino della VE nei soggetti anziani supporta la particolare importanza di vaccini più immunogenici in questo gruppo. La vaccinazione antinfluenzale fornisce la miglior protezione contro le infezioni da virus influenzali. È stato dimostrato che la stima di VE utilizzando un disegno a test-negativo e una rete di sorveglianza dei dati è possibile.

In conclusione è stato dimostrato che una efficacia moderata della vaccinazione antinfluenzale nelle tre stagioni considerate in questo studio impone la necessità di misure complementari di interventi di salute pubblica per ridurre ulteriormente gli oneri dell'influenza.

**Conflitto di interesse:** Uno degli autori ha ricevuto fondi di ricerca da MedImmune Inc. e Sanofi Pasteur, e consulti per Crucell NV. Gli autori non riportano altri potenziali conflitti di interesse.

**Parole chiave:** vaccino antinfluenzale, efficacia del vaccino, disegno a test-negativo

**Riferimenti bibliografici:** Cowling BJ et Al. Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network 2010-13, United States. *Vaccine*. 2015 Nov 21. pii: S0264-410X(15)01636-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.016. [Epub ahead of print].



**Sicurezza ed efficacia dello switch terapeutico da eparina a basso peso molecolare a dabigatran in pazienti sottoposti ad operazioni elettive di protesi di anca o ginocchio***A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Gli interventi chirurgici maggiori in ortopedia, come le protesi di anca e ginocchio, sono associate ad un grosso rischio di tromboembolia venosa (VTE, venous thromboembolic events) che si manifesta come trombosi venosa profonda (DVT, deep vein thrombosis) in due terzi dei casi e come embolia polmonare (PE, pulmonary embolism) nel restante terzo dei casi. Questi fenomeni sono dovuti all'aumentata produzione di trombina locale e sistemica, che può innescare la formazione di trombi visibili con venografia nel 40-80% dei pazienti, senza una adeguata tromboprofilassi.

La terapia anticoagulante è efficace nel ridurre il rischio di VTE ed è per questo raccomandata da varie linee guida internazionali. La maggiore parte dei pazienti è trattata con eparine a basso peso molecolare (LMWH, low molecular weight heparin). La via di somministrazione sottocutanea ne limita l'efficacia post dimissione ospedaliera, per la ridotta compliance al regime terapeutico per i 30 o più giorni richiesti di trattamento profilattico. Bjørnraa BT et al. hanno mostrato che la maggiore parte degli eventi tromboembolici si sviluppa successivamente alla dimissione ospedaliera, confermando l'utilità di una terapia continuata. Per questo una terapia profilattica basata su anticoagulanti orali presenta potenziali vantaggi rispetto a quella con LMWH.

Il dabigatran è un anticoagulante orale non antagonista della vitamina K, che agisce come inibitore reversibile della trombina, ed è approvato per l'utilizzo clinico in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica in molte nazioni.

Studi clinici randomizzati di fase 3 (RE-NOVATE, RE-NOVATE II, e RE-MODEL) in pazienti sottoposti ad interventi elettivi di chirurgia ortopedica maggiore hanno mostrato che il dabigatran alla dose giornaliera di 150 mg o 220 mg ha simile efficacia dell'enoxaparina alla dose giornaliera di 40 mg. L'utilizzo perioperatorio della terapia preventiva anticoagulante sembra essere il più efficace, ma è caratterizzato da un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori se comparato con approcci pre e postoperatori. I pazienti dovrebbero iniziare la terapia anticoagulante in modo dopo avere risolto le problematiche possibili relative all'emostasi, e per questo la terapia con dabigatran è raccomandata a dose dimezzata dopo 1-4 ore dall'operazione.

L'obiettivo primario di questo studio clinico era di valutare la sicurezza e l'efficacia della sostituzione dell'enoxaparina con il dabigatran per la prevenzione della tromboembolia venosa in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di protesi di anca o ginocchio.

Questo studio multicentrico, in aperto, prospettico, a singolo braccio è stato condotto in 7 centri ortopedici in Austria. Lo studio è stato approvato da un comitato di revisione interna (Institutional Review Board), dai singoli pazienti con consenso informato per iscritto e seguito da un comitato di controllo dati e sicurezza indipendente (Data and Safety Monitoring Committee). È registrato sul database di ClinicalTrials.gov con il numero identificativo NCT01153698. Sono stati reclutati uomini e donne di età  $\geq 18$  anni, sottoposti ad intervento elettivo primario di protesi di anca o ginocchio, e riceventi una dose sottocutanea di LMWH (enoxaparina 40 mg). Come variabile primaria di sicurezza è stato scelto il numero di eventi maggiori di sanguinamento definiti secondo i criteri della International Society on Thrombosis and Haemostasis come sanguinamento fatale, sanguinamento clinicamente evidente con perdita di emoglobina superiore a 20 g/L o richiesta di 2 o più sacche di sangue concentrato o sangue intero rispetto a quelle attese post intervento, sanguinamento sintomatico retroperitoneale, intracranico, intraoculare o intraspinale, sanguinamento richiedente sospensione di terapia anticoagulante o portante ad una operazione secondaria. La variabile di co-primaria di efficacia era la somma degli eventi documentati di VTE sintomatici e le morti per ogni causa avvenuti dopo l'ultima somministrazione di anticoagulante parenterale e fino a 24 ore dopo l'ultima dose di dabigatran.

I pazienti sono stati trattati con l'enoxaparina alla dose di 40 mg secondo le pratiche cliniche previste nei singoli centri, prima o dopo l'intervento chirurgico. Lo switch a dabigatran poteva avvenire a tempi stabiliti dagli investigatori, ma in caso di somministrazione successiva al giorno dopo la chirurgia, il farmaco doveva essere somministrato alla dose di 220 mg e non

prima del periodo previsto per la somministrazione della LMWH. Erano previste tre visite: la prima entro 7 giorni prima dell'intervento (pre-chirurgica) per stabilire la dose di dabigatran in base alla clearance della creatina secondo il foglietto illustrativo; la seconda successivamente alla dimissione ospedaliera e la terza 24-48 ore dopo la fine del trattamento con dabigatran (follow-up). Ogni evento di sanguinamento (maggiore e minore), DVT o PE capitato nel periodo di studio veniva registrato nella scheda clinica. Le analisi statistiche sono state di tipo descrittivo, presentando il p-value e l'intervallo di confidenza (test a due code ad intervalli esatti secondo Pearson e Clopper), ed hanno incluso tutti i pazienti che sono stati trattati con almeno una dose di enoxaparina o dabigatran. Il periodo di trattamento era definito come il periodo dalla prima applicazione di enoxaparina fino a 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di dabigatran.

Dei 168 pazienti arruolati (57.1% femmine e con età mediana di 62 anni) e trattati con dabigatran e/o enoxaparina, il 51.8% ha ricevuto una protesi di ginocchio ed il 48.2% una protesi di anca.

La durata mediana della terapia con l'enoxaparina è stata di 2.0 giorno, mentre nei pazienti trattati con enoxaparina il 31.9 % è stato trattato per più di 4 giorni, il 18.1 % per più di 7, e il 15.1 % per più di 10 giorni. In totale 139 (85.3 %) pazienti hanno finito la terapia con dabigatran come previsto, mentre nei restanti 29 pazienti, 5 non lo hanno mai assunto e 24 hanno interrotto prima la terapia (12 per effetti collaterali, 4 persi al follow-up, 2 hanno rifiutato di proseguire il trattamento, 4 sono passati ad un altro anticoagulante orale e 2 lo hanno interrotto per altre motivazioni).

Il tempo medio tra l'ultima dose di LMWH e la prima di dabigatran è stato di 24 ore (range: 4-48 ore) con la maggiore parte dei pazienti (88.7 %) trattati con anticoagulante orale più di 24 ore dopo la fine della chirurgia. Il numero mediano di giorni di trattamento è stato di 36 giorni, simile tra i due gruppi e con 84.7 % dei pazienti trattati per più di 28 giorni.

Non ci sono stati casi di VTE sintomatica o di mortalità per ogni causa nella corte trattata.

È stato notato un solo caso di sanguinamento maggiore (0.61% di incidenza, 95 % CI: 0.02-3.37) per ematoma nel sito della precedente operazione di protesi di ginocchio, che ha richiesto sospensione della terapia farmacologica, senza però associarsi a diminuzione di emoglobina significativa o richiesta di intervento trasfusionale.

Sono stati riportati 3 episodi di sanguinamento minori nel corso della terapia con dabigatran ed 1 nella fase di trattamento con enoxaparina. Quattro pazienti (2.5%) hanno avuto eventi avversi seri nel corso della terapia con dabigatran (innalzamento degli enzimi epatici, insufficienza renale, infarto del miocardio e dislocazione della protesi).

Questo studio ha dimostrato la possibilità di sostituire l'eparina a basso peso molecolare con il trattamento orale con dabigatran dopo operazione chirurgica di protesi d'anca o ginocchio. Il cambiamento non ha comportato problemi di efficacia e sicurezza.

Questo studio svolto in una situazione di comune pratica clinica ha cercato di valutare la sicurezza e l'efficacia dello switch terapeutico dall'enoxaparina al dabigatran per la prevenzione della tromboembolia venosa successiva ad operazioni di protesi di anca o ginocchio.

La frequenza degli eventi avversi riportati è stata in linea con i precedenti studi clinici controllati e si sono registrati pochi eventi di sanguinamento e nessuno caso di VTE sintomatica. Precedenti studi clinici su volontari sani avevano dimostrato che una terapia di 3 giorni con enoxaparina seguita dall'utilizzo del dabigatran non comportava un cambiamento delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del secondo composto. Il trial clinico di fase 3 RE-COVER nella tromboembolia venosa acuta aveva dimostrato la fattibilità di sostituire la terapia parenterale basata su LMWH con dabigatran al posto del warfarin senza rischi aggiuntivi. Le attuali indicazioni di utilizzo del dabigatran come prevenzione anticoagulante post-chirurgica, prevedono di iniziare la terapia 1-4 ore dopo l'intervento e sono state efficacemente testate negli studi RE-NOVATE, RE-NOVATE II e RE-MODEL.

Nella 9 edizione delle linee guida della American College of Clinical Pharmacology (ACCP) la terapia con anticoagulanti orali è stata inserita come opzione per i pazienti sottoposti a protesi di anca o ginocchio.

Benché lo studio analizzato sia stato in linea con precedenti trial clinici randomizzati, il basso numero di pazienti coinvolti e di centri reclutanti non ne permettono una sicura estensione della validità in altre coorti.

**Parole chiave:** trombosi venosa profonda, eparina a basso peso molecolare, anticoagulanti orali, studio clinico prospettico.

**Conflitto di interessi:** Andreas Clemens era dipendente a tempo pieno della Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co e attualmente dipendente della Novartis Pharma. Gli altri autori non dichiarano possibili conflitti di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Wurnig C, Clemens A, Rauscher H, Kleine E, Feuring M, Windhager R, Grohs J.

Safety and efficacy of switching from low molecular weight heparin to dabigatran in patients undergoing elective total hip or knee replacement surgery.

Thromb J. 2015 Nov 26;13:37. eCollection 2015.

**Monitoraggio terapeutico degli antipsicotici di seconda generazione in pediatria: uno studio osservazionale nella pratica clinica quotidiana**

A cura del Prof. Domenico Motola

Il monitoraggio terapeutico (MT) è uno strumento utile nel guidare la terapia farmacologica. Per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza degli antipsicotici di seconda generazione (*second-generation antipsychotics*, SGA), le linee guida sul MT di questi farmaci riguardano solo alcune indicazioni terapeutiche negli adulti, mentre per quanto riguarda l'ambito pediatrico le informazioni sono molto limitate e ancora di più per quanto riguarda l'uso a lungo termine. Il risperidone è tra i farmaci più usati in pediatria per i comportamenti aggressivi e per l'autismo. I dosaggi suggeriti variano tra 0,25 e 1-2 mg al giorno, ma in realtà si utilizzano dosaggi di 3-4 mg al giorno. Altri farmaci molto utilizzati in pediatria sono l'aripirazolo, l'olanzapina e la quetiapina, indicati per schizofrenia e mania negli adolescenti, ma utilizzati anche off-label per la sindrome di Tourette (aripirazolo) o in sostituzione del risperidone in caso di aumento eccessivo di peso o di iperprolattinemia. Per tutti questi farmaci, le informazioni riguardanti i livelli plasmatici, in particolare per i livelli di valle ( $C_t$ ), e le loro correlazioni con efficacia e sicurezza, sono molto scarse.

L'obiettivo dello studio è quello di accrescere le informazioni sul MT di risperidone, aripirazolo, quetiapina e olanzapina in pazienti neuropsichiatrici in termini di (1) distribuzione di dosi e relativi valori di  $C_t$  e (2) identificazione di eventuali covariate che influiscono sui valori di  $C_t$  dei farmaci in esame nei pazienti pediatrici.

**Disegno dello studio**

Questo studio, eseguito nel periodo marzo 2012-marzo 2014, ha coinvolto pazienti neuropsichiatrici di età inferiore a 18 anni in trattamento con SGA e con consenso informato firmato dai genitori. Sono stati raccolti dati anagrafici, diagnosi neuropsichiatrica secondo il DSM IV TR, indicatori di funzionalità epatica e renale, dose di SGA e  $C_t$  corrispondente, farmaci concomitanti. Al fine di eseguire il MT oggetto del presente studio, è stato prelevato un campione aggiuntivo di sangue allo stato stazionario (dopo che il paziente assumeva regolarmente il farmaco prescritto alla dose prescritta per un periodo di almeno 5 emivite). Il prelievo avveniva di solito tra le 8 e le 9 del mattino, prima della visita neuropsichiatrica e della dose giornaliera di farmaco, sempre alla stessa ora. Il numero di campioni per paziente non era predeterminato. I valori di  $C_t$  per i 4 farmaci in studio sono stati quantificati mediante un metodo a base di cromatografia liquida e spettrometria di massa. Il limite inferiore di quantificazione era pari a 5 ng/ml per tutti gli analiti. I risultati del MT sono stati consegnati da 1 a 8 settimane dopo ciascuna visita, perciò gli aggiustamenti di dosaggio sono stati eseguiti solo secondo giudizio clinico in cieco rispetto ai risultati del MT.

**End-point**

Le relazioni univariate sono state calcolate mediante correlazione lineare, mentre per le multivariate è stata eseguita una regressione multipla. Tra le variabili considerate:  $C_t$  e dose totale giornaliera di SGA, peso e altezza, età, sesso, livelli di transaminasi sieriche, creatinina



sierica, numero di farmaci concomitanti, utilizzo di antipsicotici di prima generazione, uso di SSRI, uso di antiepilettici. Solo le variabili correlate significativamente con la variabile dipendente sono state incluse nell'analisi multivariata. Per tutte le analisi statistiche il valore di  $p < 0,05$  è stato considerato significativo.

### **Risultati**

I pazienti avevano una età media di 13 anni e l'80% era di sesso maschile. Le indicazioni terapeutiche comprendevano principalmente disturbi comportamentali associati ad autismo o a disabilità intellettiva (59,9%), sindrome di Tourette, (15,9%), disordini psicotici (5,1%) e ADHD (5,6%). Tutti i farmaci sono stati utilizzati nelle formulazioni orali a rilascio immediato. In generale, 172 pazienti sono stati sottoposti a campionamento per il MT con 556 analisi. I livelli di  $C_t$  sono stati al di sotto dei limiti inferiori di rilevazione in 84 campioni (1 caso per aripiprazolo, 81 per risperidone e 2 per olanzapina). In più della metà dei pazienti con livelli di risperidone al di sotto dei limiti, la dose di farmaco era inferiore a 1 mg, significativamente inferiore rispetto alla dose (1,9 mg) dei pazienti con livelli di risperidone quantificabili. I livelli plasmatici di risperidone sono stati più bassi rispetto agli adulti (media 13,6 ng/ml) con alta variabilità individuale (78,9%) e più bassa intra-individuale (34,2%); nella regressione multipla, i livelli plasmatici di risperidone sono stati associati solo alla dose di farmaco ( $p < 0,001$ ). I livelli di aripiprazolo sono risultati simili a quelli degli adulti (media 165,8 ng/ml) con alta variabilità individuale (81,1%) e bassa intra-individuale (29,3%); i livelli plasmatici di aripiprazolo sono risultati statisticamente associati a dose del farmaco ( $p < 0,001$ ) e ai farmaci concomitanti (0,01). Per quanto riguarda olanzapina e quetiapina non è stato possibile eseguire tutte le valutazioni data la limitata disponibilità di campioni.

### **Discussione**

In questo studio, che amplia la disponibilità di dati del genere nella popolazione pediatrica, è stato osservato che i livelli plasmatici di risperidone nei pazienti pediatrici sono più bassi di quelli relativi agli adulti, mentre nel caso dell'aripiprazolo sono simili. In entrambi i casi, i valori dipendono primariamente dalla dose e, nel caso dell'aripiprazolo, dai farmaci concomitanti. I dati del presente studio sul risperidone sono simili ad altri dati già pubblicati. La circostanza per cui la variabilità individuale è molto ampia, a differenza di quella intra-individuale, rappresenta una condizione ideale per l'applicazione del MT, poiché, insieme alla variazione dei livelli plasmatici con la dose, consente di applicare il MT alla verifica della aderenza del paziente alla terapia di mantenimento prescrittagli. Per quanto riguarda l'aripiprazolo, i dati ottenuti mediante questo studio rappresentano i più numerosi ottenuti in una popolazione pediatrica e, come nel caso del risperidone, consentono di affermare che il MT è affidabile anche nel caso dei pazienti pediatrici trattati con aripiprazolo. I suoi livelli plasmatici dipendono anche da farmaci concomitanti, ad esempio dagli SSRI, e ciò suggerisce cautela in relazioni alle politerapie farmacologiche. Tra i limiti dello studio, l'arruolamento di pazienti esterni che non ha consentito una valutazione dell'aderenza al trattamento, per contro l'approccio naturalistico e la cecità dei risultati del MT ai clinici ha consentito di descrivere l'approccio tipico della pratica clinica quotidiana.

In conclusione, il presente studio descrive la distribuzione dei livelli plasmatici dei SGA in pediatria nella pratica clinica quotidiana e accresce quindi la disponibilità di informazioni in questo ambito. Ciò può contribuire a determinare una finestra terapeutica ottimale per risperidone e aripiprazolo in questa popolazione fragile e può essere utile per meglio definire i dosaggi appropriati di questi farmaci in pediatria. Sono però necessari ulteriori studi per stabilire la correlazione tra MT e rapporto beneficio/rischio, che è infine il razionale clinico dell'applicazione del monitoraggio terapeutico dei farmaci.

### **Parole chiave**

Monitoraggio terapeutico, antipsicotici di seconda generazione, pediatria, studio osservazionale.

### **Conflitti d'interesse**

Tutti gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

### **Note**

Studio approvato dai Comitati Etici dei Centri partecipanti.

**Riferimento bibliografico:**

Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, Fucile S, Capuano A, Bravaccio C, Sportiello L, Bertella S, Auricchio F, Bernardini R, Ferrajolo C, Guastella G, Mani E, Carnovale C, Pisano S, Rafaniello C, Riccio MP, Rizzo R, Scuderi MG, Sperandeo S, Villa L, Pascotto A, Molteni M, Rossi F, Radice S, Clementi E. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: an observational study in real-life settings. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Nov 28. DOI 10.1007/s00228-015-1982-0.

**Efficacia e sicurezza del misoprostolo somministrato a donne prima del parto per prevenire l'emorragia post-parto: studio randomizzato per cluster con disegno stepped wedge**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nonostante i decessi post-parto siano globalmente diminuiti del 45% dal 1990 al 2013, nell'Africa sub-Sahariana si assiste ancora ad una mortalità del 62%. L'emorragia è la causa principale di questi decessi (25%) e l'emorragia post-parto, definita come quantità di sangue persa  $\geq 500$  ml successiva alla nascita del bambino costituisce 2/3 delle morti. L'emorragia post-parto può essere evitata utilizzando un uterotonico subito dopo la nascita del bambino, e questo intervento è raccomandato per tutte le donne. L'uterotonico maggiormente utilizzato è l'ossitocina che è disponibile in forma iniettabile e richiede refrigerazione, il che la rende poco pratica in contesti dove le nascite avvengono ancora a casa sotto la cura di personale ostetrico non qualificato, o dove la refrigerazione non è possibile. Il misoprostolo, un analogo della prostaglandina E1 che induce forti contrazioni uterine, è un'alternativa economica, stabile al calore, e ha una lunga conservazione. Anche se non è efficace come l'ossitocina, alcune strutture sanitarie raccomandano agli operatori sanitari di somministrare 600 µg di misoprostolo per via orale o per via sublinguale dopo la nascita del bambino, ma prima dell'espulsione della placenta, per evitare l'emorragia post-parto, quando l'ossitocina non è disponibile.

Le linee guida OMS sulla prevenzione dell'emorragia post-parto consigliano di utilizzare il misoprostolo quando l'ossitocina non è disponibile. Tuttavia, a causa della bassa qualità delle prove sull'efficacia dell'auto-somministrazione di misoprostolo nelle nascite in casa, l'OMS e gli esperti di salute materna non ne consigliano la distribuzione prenatale. L'Uganda ha una mortalità materna elevata (438/100000 partorienti), e la causa principale dei decessi è l'emorragia post-parto (25%). Nel 2008, il misoprostolo, somministrato dagli operatori sanitari, è stato approvato in Uganda per la prevenzione dell'emorragia post-parto. Mentre la maggior parte delle donne in Uganda (95%) riceve cure prenatali almeno una volta e il 47,6% effettua almeno 4 visite, il 42% partorisce ancora in casa e l'auto-somministrazione di misoprostolo potrebbe essere una valida strategia per prevenire l'emorragia post-parto. Nonostante ciò il governo ugandese non approva tale metodo in quanto ritiene possa indurre a minori controlli e maggiori parti in casa.

Questo studio si è proposto di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'auto-somministrazione prenatale di misoprostolo, per le partorienti in casa, nella prevenzione dell'emorragia post-parto.

È stato effettuato uno studio randomizzato per cluster con disegno stepped wedge, in quanto l'utilizzo di un gruppo placebo sarebbe risultato non eticamente corretto, viste le attuali evidenze sull'uso di misoprostolo nell'emorragia post-parto. Un cluster è stato definito come un bacino di utenza della struttura sanitaria. Tutte le strutture sanitarie hanno iniziato come strutture del braccio di controllo. Poi, in un ordine casuale predeterminato, 2 strutture sono diventate strutture di intervento durante ciascuna delle tre fasi successive per un totale di quattro step. Ogni step è durato 2 mesi e le donne sono state seguite fino al 3°-5° giorno dopo il parto. I partecipanti allo studio sono stati reclutati dal febbraio 2013 a marzo 2014 presso 2 centri sanitari in Uganda, appartenenti ad un distretto sanitario di 31 unità. Questi centri rispettavano i criteri di inclusione che erano rappresentati dalla presenza di almeno 50 donne incinte nel mese precedente l'inizio dello studio e che le persone in carico alla struttura sanitaria

accettassero di partecipare. Sono state arruolate le donne alla 28° settimana di gestazione o più e che non avevano programmato di abbandonare la struttura durante la gravidanza e nel periodo post-parto. Le donne che avevano programmato un cesareo o che presentavano cicatrici da precedenti cesarei sono state escluse. Le donne incluse sono state informate sui benefici del parto presso una struttura sanitaria, il pericolo derivante da un eccessivo sanguinamento dopo il parto, la disponibilità di un farmaco efficace contro il sanguinamento post-parto (ossitocina) che poteva essere somministrato dagli operatori sanitari presenti nella struttura, la necessità di avvisare gli addetti al momento del parto.

All'inizio del trial il controllo era rappresentato dalle donne che avrebbero partorito presso la struttura sanitaria e che avrebbero potuto ricevere ossitocina per prevenire l'emorragia post-parto, mentre le donne che avrebbero partorito a casa non avrebbero ricevuto nessun uterotonico. Durante il periodo di intervento, le donne arruolate hanno ricevuto 3 compresse di misoprostolo (600 µg totali) da auto-somministrarsi dopo il parto se questo avveniva fuori dalla struttura sanitaria o se tale struttura non aveva disponibilità di ossitocina.

Le istruzioni riguardanti l'auto-somministrazione sono state le seguenti: 1) non assumere il misoprostolo se il neonato si trovava ancora nel grembo materno; 2) assumere tutte e 3 le compresse subito dopo la nascita del bambino, se il parto era avvenuto in casa o se non era stata somministrata ossitocina dall'operatore sanitario; nel caso di parto gemellare le compresse dovevano essere assunte dopo la nascita del secondo neonato; 3) conservare la confezione delle compresse o consegnarla all'operatore; 4) portarsi dietro le compresse quando ci si recava alla struttura per partorire e consegnarle al personale.

Il personale sanitario e addetto alla ricerca sono stati formati sul protocollo per 5 ore. I partecipanti allo studio sono stati intervistati mediante un questionario per raccogliere le caratteristiche socio-demografiche, compresi l'età materna, l'istruzione, lo stato civile, professione materna e l'appartenenza religiosa. Sono state inoltre chieste informazioni sul numero di parti, età gestazionale alla prima visita prenatale, l'uso di antimalarici come profilassi, i costi di trasporto verso la struttura sanitaria per la cura prenatale, e sul parto. L'età gestazionale è stata definita dalla data dell'ultima mestruazione o mediante ecografia (se queste non erano disponibili è stata valutata l'altezza fundal per approssimare l'età gestazionale). Sono stati misurati i livelli di emoglobina (Hb) al momento dell'arruolamento e a 3 e 5 giorni dopo il parto.

Al momento dell'arruolamento, è stato consigliato alle donne di partorire in una struttura sanitaria secondo le linee guida nazionali. Sono state invitate anche a cercare cure in caso di sanguinamento eccessivo dopo la nascita del bambino, se la placenta non veniva espulsa entro un'ora, o il bambino non piangeva subito dopo la nascita o sviluppava febbre. Le donne sono state visitate a casa o presso la struttura sanitaria dopo il parto per misurare l'emoglobina e completare il questionario post-natale. I partecipanti sono stati definiti come persi al follow-up se non è stato possibile contattarli entro le 8 settimane successive alla data presunta del parto. L'outcome primario era la valutazione dell'emorragia post-parto, definita come un calo di Hb materna di 2 g/dl o maggiore, inferiore ai livelli pre-parto. Gli outcome secondari includevano: anemia post-parto definita come valori di Hb < 11 g/dl a 7 giorni e < 12 g/dl dopo 7 giorni dal parto, il luogo del parto, l'uso di uterotonici per la prevenzione dell'emorragia post-parto, ritorno alla struttura sanitaria dopo il parto, necessità di trasfusione di sangue e morte materna. Inoltre, sono state raccolte informazioni su eventi avversi dopo assunzione di misoprostolo, come febbre (self-report della sensazione di calore), brividi, tremori e come sono stati affrontati. La sicurezza è stata definita come la deglutizione del farmaco dopo il parto. Per il gruppo di intervento, è stata anche valutata la tempistica della deglutizione del misoprostolo, e la sua accettabilità da parte delle donne.

Il 97% delle donne selezionate ha partecipato allo studio (2466/2545): 1430 nel braccio di controllo e 1036 nel gruppo di intervento. 2057 partecipanti hanno completato il follow-up e 271 (13,2%) hanno partorito fuori da una struttura sanitaria.

Il periodo di follow-up mediano è stato di 17 giorni dopo il parto (range 3-96 giorni). Il periodo mediano intercorso tra il parto e la misurazione dell'Hb è stato di 9 giorni (range: 4-22) e 7 (range: 4-17) nei gruppi di controllo ed intervento, rispettivamente. Tuttavia 412/1140 (36,3%) nel controllo e 377/909 donne (41,4%) nel gruppo di intervento aveva eseguito il follow-up entro 3 - 5 giorni dal parto. 1786 (86,8%) donne hanno partorito presso una struttura sanitaria, 150 (7,3%) hanno partorito tramite parto cesareo (78 nel gruppo di controllo e 72 nel gruppo di intervento). Delle 271 donne che hanno partorito fuori da una

struttura sanitaria, 168 (62%) sono state assistite da assistenti al parto tradizionali, 141 (52%) da parte dei familiari, 14 (5,2%) erano sole e 19 (7,0%) dal marito.

L'Hb post-parto è stata misurata in 2049/205 donne (99,6%): la diminuzione di Hb  $\geq 2$  g / dl è stata osservata maggiormente nel controllo rispetto al braccio di intervento (18,5% vs 11,4%;  $P=0,14$ ). Un maggior numero di donne nel gruppo di intervento hanno riportato febbre e brividi (noti effetti avversi del misoprostolo) rispetto al controllo. Non sono state osservate differenze significative tra i 2 gruppi in nessuno degli altri outcome secondari misurati (anemia post-parto, uso di uterotonici, e struttura presso la quale è avvenuto il parto). 5/893 donne (0,5%) nel braccio di intervento e 7/1118 donne (0,6%) nel controllo hanno ricevuto una trasfusione di sangue.

Tra le donne che hanno partorito in casa, è stato osservato un minor numero di donne con calo di Hb  $\geq 2$  g / dl nel controllo rispetto al gruppo di intervento (9,6% vs 14,5%, rispettivamente;  $P=0,17$ ). Due donne in ogni gruppo sono state trasferite da casa alla struttura sanitaria dopo il parto per complicazioni nel neonato, nessuna delle quali correlabili al misoprostolo. Più del 60% delle donne che hanno partorito fuori da una struttura sanitaria e appartenenti al gruppo di intervento si è auto-somministrata misoprostolo dopo il parto, mentre l'ossitocina è stato l'uterotonico maggiormente utilizzato nelle donne che hanno partorito presso una struttura sanitaria, seppure in misura molto ridotta a causa di scorte ridotte. 234 donne hanno assunto misoprostolo nonostante avessero partorito presso una struttura sanitaria a causa dell'esaurimento delle scorte di ossitocina (16,6%), per la mancanza di siringhe per la somministrazione di ossitocina (15,7%), su consiglio dell'ostetrica (23,0%), per sanguinamento persistente nonostante l'uso di un uterotonico (16,6%). Il 24,7% delle donne ha, inoltre, deciso di assumere il misoprostolo senza una ragione giustificabile e l'uso del farmaco è aumentato di 10 volte nel periodo di intervento.

Tra le 138 donne che hanno partorito fuori da una struttura sanitaria, 90 (65,2%) hanno assunto misoprostolo, mentre 48 non hanno assunto misoprostolo per dimenticanza ( $n=17$ ; 35,4%), perché lo avevano perso ( $n=10$ ; 20,8%), perché non lo avevano a disposizione al momento del parto ( $n=3$ ; 6,3%) o perché hanno deciso di non assumerlo ( $n=18$ ; 37,5%).

Delle 90 donne che hanno avuto parti in casa e hanno assunto misoprostolo, 85 (94,4%) lo userebbe per i successivi parti, mentre le altre 5 donne hanno scelto di non avere più gravidanze. 87 di esse (96,7%) consiglierebbero il misoprostolo ad un amico o un parente.

Delle 324 donne che hanno assunto il farmaco in esame, nessuna lo ha preso prima della nascita del bambino. La maggior parte lo ha assunto dopo l'espulsione della placenta, anche se era stato detto loro di assumerlo prima. Durante lo studio, sono stati registrati 4 decessi materni, tutti nel gruppo di controllo. Le cause del decesso sono state: crisi falciforme, emorragia post-parto in seguito a parto cesareo con emorragia post-operatoria, emorragia post-parto secondaria a distacco della placenta, e violenza domestica.

Questo studio non è stato in grado di rilevare una riduzione significativa dei casi di emorragia post-parto in seguito alla distribuzione prenatale di misoprostolo. Tuttavia, la distribuzione prenatale di misoprostolo alle donne, ha aumentato l'uso di uterotonici alla nascita e il ritorno ai parti presso le strutture sanitarie. Infine è stata dimostrata la sicurezza dell'auto-somministrazione di misoprostolo con un stretta supervisione e monitoraggio.

Ci sono alcuni limiti segnalati: non è stato possibile mascherare i partecipanti o il gruppo di ricerca data la sua natura di intervento. In secondo luogo, solo il 38,5% delle donne sono state visitate nei 5 giorni successivi al parto, e ciò ha influenzato il potere dello studio e con l'introduzione di bias sull'outcome primario, anche se la differenza media di emorragia post-parto tra i due bracci non è stata influenzata quando tutte le donne seguite sono state incluse nell'analisi. In terzo luogo la perdita al follow-up del 17% è stata elevata, ma le caratteristiche delle donne al momento dell'arruolamento non erano diverse da quelle seguite (dati non riportati), ed sono risultate simili nei gruppi di controllo e di intervento. I punti di forza dello studio sono rappresentati dal disegno stepped wedge che ha incrementato il potere dello studio, perché le strutture sanitarie hanno agito come controllo interno, e lo studio ha permesso di valutare l'intervento in un ambiente realistico.

**Parole chiave:** misoprostolo, emorragia post-parto, studio randomizzato per cluster con disegno stepped wedge

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Riferimento bibliografico**

Ononge, S. et al. Effectiveness and safety of misoprostol distributed to antenatal women to prevent postpartum haemorrhage after child-births: a stepped-wedge cluster-randomized trial 2015;4: 315.

---

**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](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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)

---

**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.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](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@sagr.it](mailto:sif.farmacologia@sagr.it) con oggetto: CANCELLA.