



Newsletter numero 201 dell' 01.12.2016

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

- Effetto dell'aumento della dose di alirocumab sulla riduzione dei livelli di LDL e del raggiungimento del goal lipidico in pazienti con dislipidemia
- Aderenza alla terapia con Rivaroxaban, Dabigatran e Apixaban per la prevenzione di ictus in pazienti naive con fibrillazione atriale non valvolare
- Trattamento con ustekinumab in una coorte spagnola di pazienti con psoriasi ed artrite psoriasica nella pratica clinica quotidiana
- Eparina a basso p.m. e ricorrenti complicanze placentari in gravidanza: una metanalisi dei dati su singolo paziente estratti da studi randomizzati e controllati
- Sicurezza ed efficacia a lungo termine del biosimilare della somatropina: risultati di un'analisi ad interim dello studio PATRO in un sottogruppo di pazienti

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Impiego di dispositivi medici in strutture sociali residenziali di hospice per la gestione della sintomatologia
- Disegno ed implementazione dello studio AIRWAYS-2: uno studio multicentrico randomizzato controllato a cluster per determinare efficacia clinica ed economica del dispositivo i-gel sovraglottideo versus intubazione tracheale nel trattamento iniziale delle vie aeree durante arresto cardiaco fuori dall'ospedale

Effetto dell'aumento della dose di alirocumab sulla riduzione dei livelli di LDL e del raggiungimento del goal lipidico in pazienti con dislipidemia*A cura del Dott. Luca Gallelli*

Le attuali linee guida sostengono che nei pazienti che non raggiungono il target di LDL-colesterolo (LDL-C) con una statina ad alto dosaggio, possono passare ad altri trattamenti ipolipemizzanti non a base di statine. Alirocumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato somministrato per via sottocutanea che si lega con alta affinità e specificità alla proproteina convertasi subtilisina kexina di tipo 9 (PCSK9) e determina una riduzione dei livelli di LDL-C fino al 62%. Tale farmaco è stato approvato dalla Agenzia regolatoria Europea per il trattamento della ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o nella dislipidemia mista come aggiunta alla dieta in combinazione o meno ad un trattamento con statine. I 6 trials in fase 3 Odyssey (FH-I, FH-II, COMBO-I, COMBO-II, OPTIONS-I, OPTIONS-II) tesi a valutare l'effetto di alirocumab (75 mg ogni 2 settimane) sulla riduzione delle LDL prevedevano un incremento di dose del farmaco (150 mg ogni 2 settimane) dopo 12 settimane a seconda del valore raggiunto dalle LDL-C alla ottava settimana.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare i dati relativi ai pazienti arruolati nei 6 trials Odyssey per determinare l'effetto dell'incremento di dose di alirocumab da 75 a 150 mg sui livelli di LDL-C.

I pazienti arruolati erano randomizzati a ricevere alirocumab somministrato ogni 2 settimane con un'iniezione singola di 1 ml o con placebo negli studi FH-I, FH-II e COMBO-I ed a alirocumab o ezetimibe negli studi COMBO-II, OPTIONS-I, OPTIONS-II. Gli studi OPTIONS prevedevano anche un gruppo in cui le statine (OPTIONS-I atorvastatina 20 o 40 mg/die; OPTIONS-II rosuvastatina 10 o 20 mg/die) potevano essere aumentate di dose o sostituite da altra statina.

Tutti i pazienti trattati con alirocumab ricevevano una dose di 75 mg ogni 2 settimane per 12 settimane. Nei pazienti in cui alla ottava settimana si registravano valori di LDL-C uguali o superiori a 70 mg/dL ($O > 100$ mg/dL in pazienti senza pregresso evento cardiovascolare, studi OPTIONS), il dosaggio di alirocumab veniva incrementato in cieco a 150 mg ogni 2 settimane. I protocolli on prevedevano alcuna riduzione di dosaggio da 150 a 75 mg.

I criteri di inclusione erano: età maggiore di 18 anni, ipercolesterolemia familiare eterozigote oppure alto rischio cardiovascolare e con LDL maggiori o uguali a 70 mg/dL (in pazienti con pregresso evento cardiovascolare) o a 100 mg/dL in pazienti senza pregresso evento cardiovascolare.

Sono stati analizzati: 1291 pazienti inclusi nei 6 studi così suddivisi:

311 pazienti nel gruppo FH-I, 158 nel gruppo FH-II, 191 nel gruppo COMBO-I, 446 nel gruppo COMBO-II, 93 nel gruppo OPTION-I e 92 nel gruppo OPTIONS II

L'end point primario di efficacia era rappresentato dalla riduzione dei livelli di LDL-C. La sicurezza dei farmaci è stata valutata analizzando i report di sviluppo di eventi avversi definiti come eventi comparsi alla dodicesima settimana e fino a 70 giorni dopo l'ultima dose.

I follow-ups sono stati effettuati per tutti gli studi a 4, 8, 12, 16 e 24 settimane. Per i trials di durata superiore alle 24 settimane (FH-I e II: 78 settimane; COMBO-II 104 settimane), il follow-up è stato prolungato a 36 e 52 settimane.

Tutti i trials hanno incluso 2181 pazienti ma solo 1291 erano in terapia con alirocumab. L'end-point primario di efficacia è stato raggiunto nel 73,7% dei pazienti trattato con alirocumab 75 mg ogni 2 settimane (più statina). 340 pazienti (26,3%) hanno ricevuto un aumento di dose, e di questi il 60,9% ha raggiunto gli obiettivi di LDL-C alla settimana 24 con una riduzione aggiuntiva dei livelli di LDL-C del 14,2%.

Gli eventi avversi hanno interessato il 71,8% dei pazienti trattati con alirocumab e il 71,7% di quelli trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni (frequenza > 5%) sono stati rappresentati da artralgia, cefalea, ipertensione ed overdose accidentale, tutti tali eventi sono

stati comunque registrati trials ezetimibe-controllo e sono stati simili a quelli registrati nel gruppo controllo (placebo)

In conclusione, dopo il completamento delle prime 24 settimane di follow-up è stata evidenziata una riduzione significativa della colesterolemia LDL nel braccio alirocumab rispetto al braccio comparatore, con persistenza del beneficio anche dopo 78 settimane di terapia a fronte di un numero complessivamente limitato di effetti indesiderati. Un'analisi post-hoc degli eventi ha inoltre documentato una minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati con alirocumab rispetto al gruppo comparatore. Lo studio tuttavia non era disegnato allo scopo di valutare la riduzione degli eventi cardiovascolari; queste risposte arriveranno invece dall'ODYSSEY OUTCOMES (il trial più rilevante dell'intero programma, tuttora in corso) che valuterà gli effetti di alirocumab sugli eventi cardiovascolari in una coorte di 18.000 pazienti seguiti per oltre 5 anni.

Parole chiave: alirocumab, dislipidemia, LDL-colesterolo, proproteina convertasi subtilisina kexina tipo 9.

Conflitto di interessi: Gli autori hanno lavorato come consultant o in advisory board per conto di varie aziende farmaceutiche. Alcuni autori hanno ricevuti grant di ricerca da aziende farmaceutiche. Lo studio è stato sponsorizzato in parte da Kimura Memorial Heart Foundation

Riferimenti bibliografici

Kastelein et al. Effect of alirocumab dose increase on LDL lowering and lipid goal attainment in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dis*, 2016 Oct 12.

Aderenza alla terapia con Rivaroxaban, Dabigatran e Apixaban per la prevenzione di ictus in pazienti naive con fibrillazione atriale non valvolare

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Gli anticoagulanti orali non antagonisti della Vitamina K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*, NOAC) sono sempre più utilizzati nella terapia per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (*nonvalvular atrial fibrillation*, NVAf). I NOAC ad oggi in commercio sono il rivaroxaban, il dabigatran e l'apixaban. Questi farmaci hanno notevoli vantaggi se comparati al warfarin, inclusa una ridotta interazione con altri farmaci o con la dieta.

A partire dal 2013 i NOAC hanno superato il warfarin come prima scelta per il trattamento anticoagulante. Recenti studi hanno confrontato l'aderenza alla terapia in pazienti trattati con NOAC o warfarin, mostrando risultati positivi per i primi e discontinuità di trattamento considerevoli nei soggetti trattati con warfarin. Tuttavia si sa ancora poco riguardo l'aderenza alla terapia per i singoli appartenenti alla categoria dei NOAC.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'aderenza alla terapia con Rivaroxaban, Dabigatran e Apixaban in una coorte di pazienti naive con diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare.

Questo studio osservazionale di coorte ha utilizzato il database *Truven Salute Analytics MarketScan*. L'obiettivo era quello di identificare soggetti (di età ≥ 18 anni) con NVAf naive al trattamento con anticoagulanti tra il 1 gennaio 2013, e il 30 settembre 2013.

I criteri di inclusione richiedevano un periodo di almeno 365 giorni di trattamento continuo e l'assenza di precedenti diagnosi di NVAf prima della diagnosi considerata in questo studio. I soggetti con una precedente diagnosi di NVAf, che avevano utilizzato un qualsiasi anticoagulante orale, o che avevano effettuato 2 o più test INR sono stati esclusi. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con fibrillazione atriale transitoria, stenosi mitralica, protesi valvolari cardiache, ipertiroidismo, o tireotossicosi. Infine, i pazienti sono stati tenuti a iniziare la terapia con rivaroxaban, dabigatran o apixaban nei 30 giorni successivi alla diagnosi.

La coorte finale ha incluso soggetti con almeno 3 mesi continui di *follow-up* dopo l'indicizzazione, e questi soggetti sono stati ulteriormente classificati in sottogruppi con almeno 6 e 9 mesi di *follow-up*. È stato infine valutato l'uso di warfarin e antiaggreganti piastrinici per stimare lo *switching* terapeutico.

Per ogni soggetto è stata calcolata la percentuale di giorni coperti (PDC) per il primo farmaco NOAC utilizzato dopo la diagnosi. L'intervallo di valutazione della PDC è iniziato il giorno della prima prescrizione, e gli intervalli di tempo considerati per la misurazione sono stati 3 mesi (90 giorni), 6 mesi (180 giorni), e 9 mesi (270 giorni).

I soggetti inclusi risultavano così distribuiti: 3455 rivaroxaban, 1264 dabigatran, e 504 apixaban. A 3 mesi di *follow-up*, la media PDC è stata 0,84, 0,77 e 0,82 per rivaroxaban, dabigatran e apixaban ($P < 0,001$) rispettivamente. Gli utenti trattati con rivaroxaban hanno avuto la più alta percentuale (73%) di soggetti con alta aderenza (PDC $\geq 0,80$). I pazienti trattati con dabigatran e apixaban tendevano ad avere più lacune nella terapia rispetto al gruppo rivaroxaban. I soggetti a cui era stato prescritto il dabigatran, inoltre, sono stati quelli con la maggior percentuale di passaggio ad un altro anticoagulante orale (14,2%). Risultati simili sono stati osservati a 6 mesi di *follow-up*.

Dopo 9 mesi, l'adesione a rivaroxaban (0,70) e apixaban (0,71) erano entrambe significativamente superiori a quelle del dabigatran (0,62). Allo stesso modo più della metà di tutti gli utenti rivaroxaban (55,0%) e apixaban (56,8%) avevano un'aderenza alla terapia maggiore rispetto al 46,7% degli utenti dabigatran ($P < 0,001$).

Tra tutti gli *switching* ad un altro anticoagulante orale osservati per il rivaroxaban, il 64,7% era a warfarin, il 17,0% era a dabigatran, e il 18,3% era a apixaban; per il dabigatran, il 40,5% era a warfarin, il 47,7% era a rivaroxaban e l'11,8% era a apixaban; per l'apixaban, infine, il 42,4% era a warfarin, il 48,5% a rivaroxaban, e il 9,1% a dabigatran.

L'aderenza è stata anche valutata tra i pazienti a rischio di ictus alto o altissimo. L'aderenza era leggermente più alta per i pazienti trattati con rivaroxaban e apixaban e minore per gli utenti dabigatran.

Con l'aumento dell'età è stato osservato un aumento dell'aderenza, aumentando le probabilità di adesione tra gli utenti di età compresa tra 65-74 anni e ≥ 75 anni di circa il 50% -100% rispettivamente. Anche la presenza di una storia di ipertensione o diabete ha aumentato le probabilità di alta aderenza.

In pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare, i soggetti trattati con dabigatran hanno avuto minore aderenza alla terapia dopo 3, 6, e 9 mesi di *follow-up* rispetto a utenti a cui erano stati prescritti rivaroxaban o apixaban.

Considerando il sottogruppo di pazienti con maggiore rischio di ictus, l'adesione per rivaroxaban e apixaban risultava quasi totale, mentre era inferiore per gli utenti con dabigatran. I fattori associati con un'alta adesione in questo studio hanno incluso l'età avanzata, l'ipertensione e il diabete.

Limiti dello studio: I dati considerati hanno valutato le prescrizioni e presumevano che il paziente assumesse il farmaco correttamente e fosse compatibile con il regime di dosaggio.

L'uso di 3 periodi di tempo ha escluso coloro che sono morti durante il *follow-up*, così come coloro che hanno lasciato lo studio. Pertanto, la misura di aderenza non tiene conto di questi gruppi di pazienti.

Infine, questo studio ha utilizzato un campione di individui commercialmente assicurati, per cui questi risultati possono avere generalizzabilità limitata per altri soggetti.

Parole chiave: Anticoagulanti orali non antagonisti della Vitamina K, fibrillazione atriale non valvolare, aderenza.

Conflitto di interessi: Brown riceve una borsa di studio da Human e Pfizer.

Riferimenti bibliografici: Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016 Nov;22(11):1319-1329.

Trattamento con ustekinumab in una coorte spagnola di pazienti con psoriasi ed artrite psoriasica nella pratica clinica quotidiana*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

Ustekinumab, un anticorpo monoclonale umano diretto verso le interleuchine 12 e 23, si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva in 2 trial clinici di Fase III (PSUMMIT I e PSUMMIT II) in pazienti che non rispondono ad una precedente terapia (biologica e non). Poiché circa il 20 - 30% dei pazienti con psoriasi presentano o svilupperanno l'artrite psoriasica, i pazienti con psoriasi e artrite psoriasica possono attualmente essere trattati con ustekinumab nella pratica clinica quotidiana.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche di base e l'evoluzione di una coorte di pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica trattati con ustekinumab nella pratica clinica quotidiana. L'obiettivo secondario è stato quello di confrontare le differenze nelle caratteristiche di base tra i pazienti che hanno interrotto ustekinumab e quelli che l'hanno mantenuta.

È stato effettuato uno studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale condotto in tre ospedali di cura terziari spagnoli con unità specializzate per la psoriasi e l'artrite psoriasica. Sono stati inclusi i pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica rientranti nei criteri CASPAR^a e che hanno ricevuto un trattamento con ustekinumab per un minimo di 3 mesi a partire da marzo 2009 a settembre 2015.

Sono stati valutati i seguenti parametri: caratteristiche di base della coorte di pazienti, la principale indicazione per il trattamento ustekinumab (dermatologiche, reumatologiche, o entrambi), dose somministrata (45 o 90 mg), il numero e la percentuale di pazienti che hanno mantenuto o interrotto il trattamento, il motivo dell'interruzione (effetti avversi, mancanza di efficacia dermatologica e/o reumatologica) e la durata media del trattamento. La mancanza di efficacia dermatologica e/o reumatologica sono stati determinati dal giudizio clinico di dermatologi e reumatologi delle unità specializzate per inadeguato controllo di segni e sintomi della malattia. È stata, inoltre, descritta l'evoluzione temporale della malattia mediante il punteggio di attività della malattia (DAS28^b) in un sottogruppo di pazienti. Inoltre, sono state confrontate le differenze nelle caratteristiche di base tra i pazienti che hanno interrotto ustekinumab e quelli che l'hanno mantenuta.

Cinquantotto pazienti hanno ricevuto il trattamento con ustekinumab per un minimo di 3 mesi dal marzo 2009 al settembre 2015. Di questi 33 erano uomini e 25 donne (età media di 51,12±12,68 anni), e presentavano una durata media di psoriasi ed artrite psoriasica di 22,4±10,92 e 12,93±9,12 anni, rispettivamente.

L'indicazione per l'uso di ustekinumab è stata dermatologica nel 72,4% dei casi (n=42), a causa della gravità della malattia cutanea, reumatologica nel 8,6% (n=5), a causa della gravità della malattia reumatica, e misto (dermatologico e reumatologico) a 19% (n = 11), a causa della elevata attività sia della psoriasi che dell'artrite psoriasica. Trentasei pazienti (62,1%) hanno mantenuto il trattamento con ustekinumab durante il follow-up con un tempo medio di 28,14 ± 24,02 mesi e 22 pazienti (37,9%) hanno interrotto l'assunzione di ustekinumab cessate in un tempo medio di 11,59 ± 7,66 mesi. I motivi per la sospensione del trattamento dovuti a mancanza di efficacia dermatologica sono stati riscontrati nel 54,6% dei casi (n=12), per mancanza di efficacia reumatologica nel 22,7% (n=5), per mancanza di efficacia mista (dermatologica e reumatologica) nel 18,2% (n=4) dei casi, e per eventi avversi nel 4,5% (n=1; mal di testa).

Il DAS28 è stato calcolato su 30 pazienti: 19 di questi hanno mantenuto la terapia con ustekinumab (63,3%). Quattordici pazienti erano in remissione clinica (DAS28 ≤ 2,6), al momento della prescrizione del farmaco. Quattro pazienti presentavano un'attività della malattia lieve (DAS 28: 2,7-3,1) all'inizio del trattamento con ustekinumab, 3 di loro hanno raggiunto la remissione prima dei 6 mesi di terapia, e un paziente ha raggiunto un punteggio di attività di malattia più elevato.

Dei nove pazienti con attività di malattia moderata (DAS 28: 3,2-5,1) all'inizio del trattamento, 4 hanno mostrato un miglioramento di più di 1,2 punti nel punteggio DAS28, 3 di questi hanno raggiunto la remissione clinica, e i restanti 5 pazienti non sono migliorati. Infine, tutti i 3 casi

con un'elevata attività della malattia ($DAS\ 28 \geq 5.2$), sono migliorati di più di 1,2 punti nel punteggio DAS28, e uno ha raggiunto la remissione clinica dopo 12 mesi di follow-up.

Nei pazienti che hanno interrotto il trattamento è stato rilevato un maggior numero di soggetti obesi (indice di massa corporea $\geq 30\ kg / m^2$), una maggiore presenza di sottotipi di psoriasi diversi da vulgaris, e un maggior numero di terapie biologiche precedenti rispetto a coloro che hanno mantenuto il trattamento ($p = 0,001$, $p = 0,02$, $p = 0,049$, rispettivamente).

I dati ottenuti nel presente studio osservazionale in condizioni di pratica clinica dimostrano che il trattamento con ustekinumab è stato mantenuto nella maggior parte dei pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica, con una bassa percentuale di interruzione da effetti collaterali e mancanza di efficacia reumatologica. I risultati peggiori sono stati ottenuti nei pazienti obesi, con una presenza di altro tipo di psoriasi che vulgaris e con terapie biologiche precedenti.

Le principali limitazioni dello studio riportate sono: la natura osservazionale e retrospettiva, il numero limitato di pazienti inclusi, l'indicazione dermatologica principale, e il numero limitato di record DAS28, al basale e al follow-up. L'indicazione dermatologica principale ha determinato il fatto che molti pazienti non presentavano artrite psoriasica attiva all'inizio del trattamento con ustekinumab. La registrazione limitata dei punteggi DAS28 è motivata dalla pratica clinica quotidiana, la malattia eterogenea, l'indicazione dermatologica principale, e la mancanza di un punteggio adeguato per monitorare l'attività dell'artrite psoriasica. Infine, la mancanza di efficacia del trattamento è stata determinata dal giudizio di clinico esperto.

^a Criteri CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis): strumento clinico migliore per classificare un paziente con artrite psoriasica. Per soddisfare i criteri CASPAR, un paziente deve avere una malattia infiammatoria articolare con almeno 3 punti dei 5: *i*) Evidenza di psoriasi; *ii*) Alterazioni ungueali (onicolisi, pitting ed ipercheratosi); *iii*) Negatività del fattore reumatoide; *iv*) Dattilite al momento della visita; *v*) Evidenza Radiografica di formazione di nuovo osso su radiografie delle mani o dei piedi.

^b Il punteggio di attività della malattia (DAS) è un metodo che valuta la risposta al trattamento nell'artrite reumatoide. È calcolato utilizzando una formula che tiene conto del conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte, dello stato di salute generale del paziente, e dei marcatori infiammatori circolanti. Il DAS28 è simile al DAS, ma utilizza 28 articolazioni per la valutazione. Un punteggio DAS28 superiore a 5,1 indica un'alta attività di malattia, tra 5,1 e 3,2 un'attività moderata, e inferiore a 3,2 un'attività bassa. Un paziente con un punteggio inferiore a 2,6 è definito in remissione.

Parole chiave: ustekinumab, psoriasi, artrite psoriasica, studio osservazionale retrospettivo

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Almirall, M et al. Treatment with ustekinumab in a Spanish cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis in daily clinical practice. Clin Rheumatol. 2016 DOI 10.1007/s10067-016-3464-x.

Eparina a basso p.m. e ricorrenti complicanze placentari in gravidanza: una metanalisi dei dati su singolo paziente estratti da studi randomizzati e controllati
A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Le complicanze placentari, quali la pre-eclampsia, il neonato piccolo per l'età gestazionale (small-for-gestational-age - SGA), il distacco placentare o l'aborto in fase avanzata di gravidanza sono comuni e causa di morbidità e mortalità materna e fetale. Ad oggi, non è disponibile una strategia efficace per la prevenzione delle recidive di tali complicanze in gravidanze successive. L'aspirina offre solo una lieve riduzione del rischio in pazienti con storia di pre-eclampsia e SGA, mentre sarebbe più efficace (riducendo di circa il 40% il rischio

relativo) se venisse utilizzata precocemente, ovvero prima della 16° settimana di gestazione. Al di là dell'aspirina, non vi sono strategie terapeutiche di provata efficacia preventiva. E' pur vero, che le cause alla base delle complicanze placentari non sono ad oggi state definitivamente chiarite, tuttavia, la trombosi micro- e macrovascolare è un frequente fattore comune per alcune di esse e pertanto, la terapia anticoagulante potrebbe essere in grado di prevenirle. L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è l'anticoagulante di scelta in gravidanza per il fatto che non è in grado di attraversare la barriera placentare e per il buon profilo di tollerabilità con un basso rischio di sanguinamenti maggiori, trombocitopenia e osteoporosi. Di contro, l'EBPM deve essere somministrata due volte al giorno per via sottocutanea, è una terapia ad elevato costo, e potrebbe determinare delle difficoltà nella scelta dell'anestetico regionale se non viene sospesa in tempo, ovvero entro le 12-24 ore dall'inizio del travaglio. Ancora, l'EBPM promuove l'angiogenesi placentare durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza e l'espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale solubile che, a sua volta, contribuisce ad una riduzione del rischio di complicanze placentari. Tuttavia, evidenze clinico-scientifiche a supporto dell'effetto preventivo delle EBPM non sono ancora universalmente accettate. Per tale motivo, è stata condotta di recente una metanalisi i cui risultati hanno suggerito che le EBPM rappresentano una strategia terapeutica in grado di ridurre il rischio di ricomparsa delle complicanze placentari, anche se in tali risultati è stata riscontrata una forte eterogeneità con buona probabilità ascrivibile sia al disegno degli studi selezionati sia ai criteri di inclusione utilizzati.

In tale contesto, quindi, gli stessi autori, hanno condotto una nuova metanalisi effettuata su dati relativi a singoli pazienti (individual patient data meta-analysis) con lo scopo di identificare possibili sottopopolazioni con storia di gravi complicanze placentari che possano trarre beneficio dal trattamento con EBPM e, in particolare, quali outcomes possano essere prevenuti con l'uso di tale strategia preventiva.

A tale scopo, è stata dunque effettuata, nel maggio 2013, una ricerca in diversi database (OVID MEDLINE, OVID MEDLINE in-process, Embase classic, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov) al fine di identificare trials rilevanti conclusi o ancora in corso, in cui fosse stata utilizzata un'EBPM per la prevenzione di complicanze placentari ricorrenti in gravidanza. Sono state incluse donne incinte che avessero con storia di: pre-eclampsia, distacco della placenta, SGA, un aborto dopo 16 settimane di gestazione o due dopo 12. Complessivamente nell'analisi primaria e per sottogruppi sono stati inclusi 8 RCT. L'outcome composito primario ha incluso quattro complicanze placentari: la pre-eclampsia grave o ad esordio precoce, SGA con un peso inferiore al 5° percentile, il distacco della placenta e aborto. La pre-eclampsia ad esordio precoce è stata definita tale se diagnosticata prima della 34° settimana di gestazione. La pre-eclampsia è stata invece definita grave se caratterizzata dalla presenza di almeno uno dei seguenti parametri: pressione sistolica pari almeno a 160 mmHg o pressione diastolica pari almeno a 110 mmHg, proteinuria >0,5 gr/24h, aumento degli enzimi epatici (più del doppio rispetto il range di normalità), piastrinopenia <100x10⁹/L, edema polmonare, convulsioni, mal di testa o altre manifestazioni neurologiche (ictus, emorragia intracranica, edema cerebrale, iper-reflessia o riduzione della vista), coagulopatia, oliguria (<30 mL/h), o sindrome HELLP (caratterizzata da emolisi, incremento degli enzimi epatici e ridotta conta piastrinica). La nascita di un neonato SGA con un peso alla nascita < al 5° percentile è stato determinato utilizzando i grafici di peso alla nascita specifica per sesso e per età gestazionale. Per il distacco della placenta è stata richiesta una diagnosi clinica, mentre l'aborto verificatosi alla 20° settimana di gestazione o successivamente e non ascrivibile ad altri fattori è stato definito in fase avanzata. E' stata, inoltre, effettuata anche un'analisi post-hoc dei dati di neonati SGA con un peso alla nascita inferiore al 3° percentile. Sono stati raccolti i dati clinico-anamnestici delle pazienti, quali anamnesi, caratteristiche demografiche, trombofilia, storia di gravidanze precedenti, oltre ai dettagli relativi a quella in corso. Sono stati, inoltre, raccolti i dati relativi ad eventuali terapie effettuate durante la gravidanza, in particolare quelle a base di EBPM e aspirina, registrando eventuali eventi avversi ad essi correlabili. L'analisi delle fratture da osteoporosi e i decessi delle madri è stata fatta a posteriori (post-hoc), poiché questi rarissimi eventi sono stati intenzionalmente esclusi dagli outcome secondari del protocollo della meta-analisi. I dati originali degli RCT inclusi sono stati prima ricodificati e l'eleggibilità di ogni partecipante è stata verificata dal coordinatore dello studio in oggetto (NJL) prima di includere i dati nell'unico data

set. I dati relativi ai pazienti definiti eleggibili sono stati importati nel software SAS 9.3. Le analisi primarie dei trials originali sono state replicate prima della meta-analisi così da assicurare la riproducibilità dei risultati provenienti da ogni singolo studio. La valutazione della qualità degli studi inclusi è stata effettuata indipendentemente da due ricercatori (ADM e NJL) in accordo con i sette criteri del Cochrane Risk of Bias. L'eventuale finanziamento è stato aggiunto ai criteri. I criteri sono stati classificati come basso rischio, alto rischio o rischio indefinito di bias. Quando necessario, sono stati contattati i primi autori degli studi per ottenere informazioni che al momento non erano disponibili. L'analisi primaria ha incluso tutte le donne eleggibili per le quali erano disponibili i dati di esito ed ha valutato, secondo l'analisi intention-to-treat, il rischio dell'outcome composito primario nel braccio in trattamento (con EBPM) ed in quello di controllo. Inoltre, così come delineato nel progetto di analisi, sono state condotte analisi secondarie multivariate per ognuna delle complicanze placentari incluse nell'outcome primario composito e per altre complicazioni della gravidanza di gravità differente. Le differenze di rischio sono state calcolate utilizzando equazioni di stima generalizzate per correggere per clusters di pazienti al livello del singolo studio lì dove il raggruppamento fosse numericamente ≥ 5 . Sono state pianificate a priori analisi di sottogruppo sulla base della plausibilità clinica e delle evidenze disponibili. Il dataset ha incluso in totale 963 donne eleggibili estrapolate da 8 studi pubblicati e condotti tra il 2000 ed il 2013. Le donne arruolate per gli studi ALIFE e HABENOX avevano storia di aborti, quelle dello studio NOH-PE di pre-eclampsia e quelle dello studio NOH-AP di distacchi di placenta. Invece gli studi HAPPY, FRUIT, TIPPS e lo studio condotto da Rey et al. hanno incluso donne con diverse complicanze nelle precedenti gravidanze, tra le quali la pre-eclampsia è risultata quella più frequente; tutti gli studi hanno ricevuto dei fondi, ma ciò è stato chiaramente esplicitato per cui non ha influenzato in alcun modo i risultati ottenuti. Complessivamente il rischio di bias nei vari studi non è risultato tale da influenzarne l'inclusione. Non sono emersi squilibri significativi tra i gruppi di trattamento per caratteristiche demografiche e cliniche o storia di pregressa gravidanza. L'età media delle partecipanti è risultata pari a 30,9 anni (DS 5,0), la maggior parte erano di razza bianca e provenienti da paesi europei ($n=712$; 74%). L'abitudine al fumo è risultata pari all'8% e circa un quinto del campione è risultato affetto da ipertensione cronica. Tutte le donne avevano avuto una precedente gravidanza e la maggior parte era alla seconda. La pre-eclampsia è risultata la complicanza placentare più frequente e per molte donne questa è stata grave o ad esordio precoce. Circa un terzo delle donne ha dato alla luce un neonato SGA, con un peso alla nascita $<10^{\circ}$ percentile, e circa un terzo ha avuto un precedente distacco di placenta. Anche il parto prematuro prima della 34[°] settimana di gestazione è risultato comune e il 37,5% delle pazienti ($n=361$) aveva avuto almeno un aborto precedente. La prevalenza della trombofilia è risultata variabile tra gli studi in maniera sostanziale e questo è ascrivibile ai diversi protocolli: negli TIPPS e FRUIT la diagnosi di trombofilia rappresentava un criterio di inclusione, mentre Rey et al. escludevano donne con tale patologia. Complessivamente il 42% ($n=403$) dei soggetti inclusi in tale metanalisi è risultato affetto da trombofilia. In generale, le donne allocate nel gruppo con EBPM sono state trattate con dalteparina, enoxaparina o nadroparina. L'utilizzo di aspirina è risultato differente a seconda dello studio: in alcuni è stata somministrata sia al gruppo di controllo che a quello in trattamento; in altri, l'utilizzo quotidiano di aspirina è stato a discrezione dello sperimentatore e il suo utilizzo è stato registrato oppure è stata data a pazienti che rispondevano a precisi criteri clinici. In uno studio l'assunzione regolare di aspirina è stato scoraggiato. Due studi hanno previsto il placebo come controllo confrontato con l'assunzione di aspirina. I due studi che hanno arruolato donne con storia di aborti hanno cominciato la terapia prima della 7[°] settimana di gestazione; la maggior parte degli altri studi hanno richiesto la randomizzazione prima della 12[°] settimana di gestazione, mentre altri due tra la 17[°] e la 20[°]. Tutti i trials hanno continuato il trattamento almeno fino alla 36[°] settimana e in alcuni casi fino al travaglio. L'analisi per sottogruppo ha consentito di valutare eventuali differenze tra pazienti e tra le diverse terapie farmacologiche. Dall'analisi primaria è emerso che l'utilizzo di EBPM non ha ridotto in maniera significativa l'insorgenza di ricomparsa di complicanze placentari (EBPM 62/444 (14%) vs no EBPM 95/443 (22%), differenza assoluta -8%, IC95% -17,3-1,4, $p=0,09$; rischio relativo (RR) 0,64, IC 95% 0,36-1,11; $p=0,11$). È emersa, invece, una differenza significativa tra gli studi multicentrici e quelli monocentrici. In particolare, negli studi multicentrici, l'uso di EBPM non ha influenzato l'outcome composito primario, mentre in quelli monocentrici tale strategia terapeutica si è mostrata in grado di prevenire sia l'outcome

composito primario che le singole complicanze prese in considerazione. Nell'analisi per sottogruppi è emersa la stessa eterogeneità tra le due tipologie di studio. Infatti, negli studi multicentrici, l'uso di EBPM non è risultato associato ad una riduzione del rischio dell'outcome composito primario nelle donne con storia di pre-eclampsia, aborto e nascita di un neonato SGA, a prescindere dalla gravità di tali complicanze. Il contrario, invece, è emerso dagli studi monocentrici. L'unico punto in comune tra le due tipologie di studio è risultato l'effetto positivo dell'EBPM nelle pazienti con storia di distacco placentare. Nelle donne con trombofilia ereditaria o acquisita e con storia di complicanze placentari non sono emerse differenze, negli studi multicentrici, tra il trattamento con EBPM e il controllo; tuttavia, per tali tipologie di pazienti sono emersi effetti positivi negli studi monocentrici. La conferma di tali risultati è emersa anche quando l'analisi è stata effettuata stratificando per tipologia di trombofilia. L'analisi di eventuali differenze nei diversi sottogruppi per dosaggi utilizzati, inizio del trattamento con EBPM ed uso concomitante di aspirina hanno evidenziato un andamento simile di non evidenza di effetto negli studi multicentrici rispetto a quelli monocentrici. In termini di tollerabilità, sono emersi pochi eventi avversi e nessuna differenza tra i gruppi. Non sono state segnalate reazioni avverse gravi associate al trattamento con EBPM, quali trombocitopenia, fratture da osteoporosi o morte materna. Sono state registrate 10 reazioni di tipo allergico, di intensità tale da richiedere l'interruzione del trattamento. Nel periodo pre-parto, 4 donne hanno avuto sanguinamenti maggiori. Tutti questi eventi sono risultati attribuibili al distacco di placenta e sono stati registrati come eventi di outcome primario. Due di queste donne erano state casualmente assegnate al gruppo trattato con EBPM, mentre le altre due appartenevano al gruppo di controllo e quindi non erano state trattate né con EBPM né con aspirina. Nei periodi pre- e post-partum, non sono emerse differenze tra il gruppo di controllo e quello di trattamento per l'incidenza di sanguinamenti maggiori.

Complessivamente i risultati di questa metanalisi hanno evidenziato che la terapia di prevenzione con EBPM non è in grado di ridurre il rischio di ricorrenti complicanze placentari in donne incinte con storia di pre-eclampsia, SGA o aborto in fase avanzata di gravidanza. Tale trattamento ha comportato benefici solo in un piccolo sottogruppo di donne che nelle precedenti gravidanze avevano presentato distacco della placenta; tuttavia, questi ultimi risultati dovrebbero essere replicati in ulteriori studi multicentrici.

Parole chiave: EBPM, complicanze placentari, metanalisi, RCT

Conflitto di interesse: M. A. Rodger, S. M Bates, S. Middeldorp M. dichiarano di aver ricevuto grants o compensi da diverse industrie farmaceutiche o fondazioni/istituti di ricerca.

Supporto economico: Lo studio ha ricevuto fondi da Canadian Institutes of Health Research

Riferimento bibliografico: M. A. Rodger, J. Gris, J. de Vries, I. Martinelli, E. Rey, E. Schleussner, S. Middeldorp, R. Kaaja, N. J Langlois, T. Ramsay, R. Mallick, S. M Bates, C. Abheiden, A. Perna, D. Petroff, P. de Jong, M. van Hoorn, P Dick Bezemer, A. Mayhew. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controller trials. *Lancet*. 2016 Oct 6. pii: S0140-6736(16)31139-4. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.

Sicurezza ed efficacia a lungo termine del biosimilare della somatropina: risultati di un'analisi ad interim dello studio PATRO in un sottogruppo di pazienti

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Negli ultimi 30 anni, sono stati approvati molti prodotti ricombinanti dell'ormone della crescita umano (rhGH), noto anche come somatropina, per il trattamento di bambini con ritardo nella crescita, la cui efficacia e sicurezza è stata dimostrata da diversi studi sia clinici randomizzati che osservazionali. Omnitrope® (Sandoz, Kundl, Austria) è un farmaco biosimilare, contenente somatropina ottenuta da un ceppo trasformato di *Escherichia coli*, del medicinale *originator* Genotropin® (Pfizer Limited, Sandwich, UK) ed è stato il primo ad essere autorizzato nel 2006 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicine Agency*, EMA), secondo la procedura regolatoria per l'approvazione dei biosimilari. Il biosimilare della somatropina è stato

autorizzato per il trattamento dei bambini con deficit dell'ormone della crescita (*Growth Hormone deficiency*, GHD), sindrome di Turner (TS), insufficienza renale cronica (IRC), sindrome di Prader-Willi (PWS) ed in bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA). Anche se i risultati degli studi registrativi hanno dimostrato che tale biosimilare è sicuro ed efficace nei neonati, bambini e adolescenti con GHD, sono necessari dati ulteriori, provenienti dalla *real world*, per consolidare gli esiti ottenuti dagli studi di fase III nella pratica clinica.

Alla luce di ciò, è stato condotto lo studio PATRO (*PA*tients *T*reated with *Om*nitrope® *Ch*ildren *st*udy), uno studio osservazionale longitudinale di sorveglianza post-marketing, ancora in corso, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del biosimilare della somatropina, in bambini con ritardo nella crescita.

Lo studio PATRO è stato condotto nell'ambito del *Risk Management Plan* per Omnitrope® commissionato da EMA. E' stata effettuata un'analisi ad interim ad 1 anno dei pazienti inclusi nello studio fino al Settembre 2012 (n=1837); al gennaio 2016, sono stati reclutati 4675 pazienti in 291 sedi (ospedali pediatrici e cliniche endocrinologiche specializzate) di 14 differenti Paesi (Austria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Italia, Polonia, Romania, Slovenia, Spagna, Svezia, Taiwan, Regno Unito, Canada e USA). Nello specifico, sono presentati di seguito i risultati dei 186 pazienti identificati in 17 sedi italiane, dall'inizio dello studio all'agosto 2015. I pazienti selezionati per lo studio erano neonati, bambini e adolescenti che assumevano il biosimilare della somatropina per qualsiasi indicazione prevista in scheda tecnica. I pazienti eleggibili erano sia quelli che già avevano assunto il rhGH sia quelli non precedentemente esposti alla somatropina.

L'obiettivo primario di questo studio è stato, quindi, quello di raccogliere ed analizzare i dati sulla sicurezza a lungo termine del biosimilare della somatropina nei pazienti pediatrici trattati nella pratica clinica di *routine*, con particolare attenzione a: potenziale diabetogeno della terapia con rhGH nei bambini nati SGA e trattati per il disturbo della crescita, insorgenza di tumori maligni in pazienti trattati con rhGH, insorgenza e implicazioni cliniche di anticorpi anti-rhGH e rischi del trattamento con rhGH in pazienti con PWS. Tutti gli eventi avversi (EA), eventi avversi gravi (SAE), le reazioni avverse da farmaci (ADR) e le ADR gravi sono state registrate in formato elettronico ed inserite nella banca dati di sicurezza della Sandoz, utilizzando la codifica MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). I valori di laboratorio (tra cui quelli relativi al metabolismo glucidico) sono stati registrati almeno una volta all'anno nel corso dello studio. L'obiettivo secondario è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con il biosimilare, attraverso il calcolo degli *score* per la deviazione standard dell'altezza (HSDS) e della velocità di crescita staturale (HVSDS), mediante misurazioni dell'altezza.

Fino ad agosto 2015, in Italia sono stati selezionati 186 pazienti (di cui il 57,5% era di sesso maschile) con età media di 10,2 anni, che hanno ricevuto il biosimilare Omnitrope® per un periodo medio di assunzione di 28,3±19,1 mesi. Di questi, 156 pazienti (84%) erano affetti da GHD, 12 (5,6%) erano nati SGA, 7 (3,8%) affetti da PWS, 1 (0,5%) con CRI e un altro (0,5%) affetto da TS; 7 (3,8%) pazienti presentavano altri profili di indicazione. Nel complesso, l'89,8% dei pazienti assumeva per la prima volta la terapia ormonale ed il biosimilare in questione rappresentava la loro prima terapia prescritta. La durata media della terapia di pre-trattamento con l'ormone della crescita per tutti i pazienti rimanenti (10,2%) era simile per tutte le indicazioni (27,8 ± 19,2 mesi), con l'eccezione di un paziente con PWS il cui periodo di pre-trattamento è stato di 47,3 mesi. Al momento della realizzazione di tale analisi, 85 pazienti avevano abbandonato lo studio. Le ragioni dell'interruzione includevano: il raggiungimento della maturazione scheletrica espressa come età ossea/altezza (n=26; 30,6%); il passaggio ad altri prodotti dell'ormone della crescita (n=21; 24,7%; questi pazienti, tutti provenienti da un unico centro, sono passati ad altri rhGHs, tra novembre 2011 e gennaio 2012, dopo la decisione di interrompere la produzione dei dati); la perdita al follow-up (n=7; 8,2%); altri motivi (n=6; 7,1%); l'insorgenza di eventi avversi (n=2; 2,4%); il rallentamento della velocità di crescita staturale inferiore a 1 cm/anno (n=1; 1,2%); l'interruzione delle iniezioni (n=1; 1,2%) e la non *compliance* (n=1; 1,2%). Le ragioni della sospensione erano sconosciute nei rimanenti 20 pazienti (23,5%).

Nel periodo considerato, sono stati registrati 142 eventi avversi, insorti in 66 (35,6%) dei 186 pazienti. Gli eventi avversi più comunemente riportati (incidenza > 9,12 su 438,8 pazienti-anni) sono stati: cefalea (13 pazienti; 7,0%; GHD n=12, altri n=1), ipertensione (7 pazienti, 3,8%; GHD n=5, SGA n=1, CRI n=1), artralgia (5 pazienti, 2,7%; GHD n=5), dolore addominale (4 pazienti, 2,2%; GHD n=2, SGA n=1, altri n=1), dolore alle braccia e/o gambe (4 pazienti; 2,2%; GHD n=3, altri n=1) e aumento della creatininfosfochinasi (4 pazienti, 2,2%; GHD n=4). Diciannove ADR si sono verificate in 18 pazienti (9,1%); un paziente ha riportato due episodi di aumento dei livelli di creatininfosfochinasi. Due ulteriori ADR, non codificate in MedDRA, sono state segnalate in pazienti affetti da GHD; un paziente di sesso maschile presentava ipertiroidismo subclinico e una femmina alti livelli del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) (667,4 ng/mL). Sono stati segnalati 10 eventi avversi gravi in 8 (4,3%) pazienti. Tra questi, due eventi avversi gravi in due pazienti GHD sono stati considerati potenzialmente correlati al trattamento con il biosimilare. Un paziente (maschio di 19 anni) con precedente craniofaringioma ha registrato un minimo aumento delle dimensioni del residuo di craniofaringioma, 5 anni dopo l'inizio del biosimilare. Per motivi di sicurezza, il biosimilare della somatropina è stato interrotto e ripreso 4 mesi più tardi; tale evento è stato segnalato come completamente risolto, poiché l'aumento non è stato confermato dalle successive risonanze magnetiche (MRI). Il secondo paziente (maschio di 8 anni), che ha avuto displasia scheletrica e sindattilia, ha segnalato un disturbo dell'andatura con un peggioramento delle sue difficoltà motorie. In questo paziente, il trattamento con il biosimilare è stato definitivamente interrotto, ma l'esito della manifestazione non è stata riportata. Ad oggi, non vi sono stati casi confermati di diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 associati al trattamento con tale biosimilare; tuttavia, due pazienti hanno manifestato una ridotta tolleranza al glucosio. Inoltre, non sono stati riportati tumori correlati all'ormone della crescita o dati riguardanti gli anticorpi anti-rhGH. Nei pazienti affetti da PWS, 4 eventi avversi sono stati riportati in due pazienti; il primo paziente ha avuto una lieve bronchite e due eventi avversi gravi (atelettasia e malattia polmonare interstiziale), mentre il secondo paziente aveva sindrome da apnea del sonno, considerata correlata al farmaco.

Il trattamento con il biosimilare della somatropina ha determinato un miglioramento graduale dei valori di HSDS nella popolazione totale dei pazienti, da un valore medio di HSDS al basale di $-2,29 \pm 0,84$ (n=133) a $-1,13 \pm 1,15$ (n=21), al quarto anno. Tale miglioramento è continuato fino al quinto anno ($-0,10 \pm 0,58$) e si è verificato indipendentemente dallo stato di pre-trattamento. Un andamento simile è stato osservato nei pazienti *naïve* all'ormone affetti da GHD. Nei pazienti *naïve* il valore medio di HVSDS è passato da un valore di base di $-1,49 \pm 1,50$ (n=74) ad un picco medio di $2,50 \pm 2,17$ a 0,5 anni (n=119), stabilizzato a $0,74 \pm 0,87$ a 4 anni (n=20) e $0,63 \pm 0,79$ a 5 anni (n=10). Questo andamento dei valori di HVSDS è stato osservato anche nei pazienti *naïve* affetti da GHD, e nei bambini nati SGA (da $-1,79 \pm 0,82$ [n=4] al basale a $1,13 \pm 1,23$ a 1,5 anni [n=4]).

In conclusione, i risultati di questa analisi ad interim in un sottogruppo di pazienti dello studio PATRO (solo quelli italiani) hanno dimostrato che il biosimilare della somatropina è ben tollerato ed efficace nel trattamento dei pazienti con ritardo nella crescita e per altre indicazioni pediatriche, in linea con i risultati degli studi clinici registrativi. Tali dati possono, quindi, contribuire ad escludere le preoccupazioni connesse all'uso dei biosimilari nella pratica clinica.

Come sottolineato dagli autori, i risultati di tale analisi sono in linea con i dati riportati dall'analisi ad interim ad un anno (settembre 2012) per l'intera popolazione selezionata nello studio PATRO, senza alcuna correlazione con casi di diabete o tumore. Tuttavia, vi sono delle differenze in termini di caratteristiche dei pazienti italiani rispetto a quelli dell'intero studio. La percentuale di pazienti italiani inclusi nello studio con GHD è risultata più alta (80%), mentre molto bassa quella dei pazienti nati SGA (6,5%). Ciò potrebbe indicare una differente modalità di diagnosi e trattamento di tali bambini in Italia rispetto agli altri paesi. Ad ogni modo, questi dati riflettono la reale pratica clinica nel contesto italiano e dovrebbero essere interpretati in quanto tali, anche se si resta in attesa dei dati totali derivanti da tutti i paesi coinvolti nello studio PATRO.

Parole chiave: adolescenti, bambini, neonati, biosimilare, ormone della crescita umano ricombinante, studio osservazionale.

Conflitti d'interesse: MES è stato consulente per la Sandoz e ha partecipato agli incontri sponsorizzati; FN e LP hanno ricevuto rimborsi da Sandoz per congressi sponsorizzati; EZ e AP sono dipendenti di Sandoz S.p.A.; tutti gli altri autori hanno dichiarato di non aver ricevuto finanziamenti per lo svolgimento dello studio.

Riferimento bibliografico:

Iughetti L, Tornese G, Street ME. Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. Ital J Pediatr. 2016 Nov 3;42(1):93.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Impiego di dispositivi medici in strutture sociali residenziali di hospice per la gestione della sintomatologia

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni il ricovero in strutture sociali residenziali di *hospice* è cresciuto significativamente negli Stati Uniti per i beneficiari dell'assicurazione *American Medicare* a suggerire una maggior consapevolezza dei bisogni di fine vita con un relativo aumento degli accessi ai servizi dell'*hospice*. Un'accresciuta richiesta di ricovero in tali residenze richiede una continua valutazione delle cure e dei servizi offerti al fine di sviluppare migliori trattamenti sanitari nelle fasi terminali della vita. Tali pazienti sono esposti ad una sintomatologia dolorosa con l'avanzare della gravità della patologia di cui sono affetti.

Scopo del presente studio è stata la valutazione dell'uso di dispositivi medici (DM) per la gestione della sintomatologia in pazienti ricoverati in strutture di hospice con l'analisi dei dati raccolti dall'indagine del National Home and Hospice Care Survey (NHHCS), condotta dai Centers for Disease Control and Prevention e dal National Health Statistics nel 2007 al fine di conoscere i servizi di cura offerti in residenze di hospice. Gli autori di questo studio hanno inoltre analizzato l'associazione tra gravità dei sintomi e l'uso di DM nelle cure palliative dal momento che il trattamento dei pazienti terminali non richiede l'impiego di strumentazione invasiva ad alta tecnologia.

Il NHHCS è un sondaggio nazionale effettuato nel periodo tra agosto 2007 e febbraio 2008 su un campione di residenze di *hospice* negli Stati Uniti che ha fornito informazioni descrittive sulle strutture di accoglienza, sul personale, sui servizi sanitari e sulla tipologia di pazienti ricoverati. Secondo la normativa tutti i soggetti ricoverati in un *hospice* devono avere un'aspettativa di vita non superiore a sei mesi. In questo studio osservazionale trasversale (*cross-sectional*) sono state effettuate 4733 interviste di soggetti ricoverati in 1545 strutture di *hospice*. Ogni paziente è stato classificato in base al primo codice di diagnosi secondo l'*International Classification of Disease*, IX edizione. Sono stati identificati i diversi sintomi riportati durante il ricovero, incluso il grado di dolore alla prima e ultima valutazione, l'irrequietezza nel periodo di fine vita ed altre comorbosità quali difficoltà respiratorie, anoressia, presenza di ulcera da pressione di grado 2 o maggiore, presenza di lesioni con infezione o di nuove lesioni cutanee. Per il trattamento di queste condizioni sono stati analizzati i DM più comunemente impiegati come ad esempio le pompe da infusione per terapia endovenosa, l'uso di analgesia controllata, pompe da infusione ambulatoriali etc.

L'indagine ha valutato 4733 dimissioni di soggetti da strutture residenziali di *hospice*, che sono risultati corrispondere alla dimissione di 2.505.011 individui negli Stati Uniti per l'applicazione di appropriati pesi campionari. L'età media dei soggetti, di cui il 55% era di sesso femminile, è

risultata essere pari a $78 \pm 0,3$ anni. La valutazione delle dimissioni dalle strutture di *hospice* ha rilevato che l'87% dei pazienti erano originari da zone ad alta densità di popolazione (> 50.000 individui). L'8% dei pazienti aveva sottoscritto la volontà di non essere sottoposti a manovre di rianimazione mentre il 25% dei soggetti aveva firmato un testamento biologico e il 16% aveva designato una persona di fiducia per eventuali decisioni sui trattamenti di fine vita. L'89% delle dimissioni dalle strutture di *hospice* ha presentato sintomatologia dolorosa associata a uso di analgesia controllata (OR=1,82, IC95%=1,28-2,59) e cateteri urinari (OR=1,16, IC95%=1,02-1,33). I pazienti con dolore al momento del ricovero, rispetto a quelli senza dolore, sono stati trattati con pompe da infusione per terapia endovenosa (5,00% vs 3,68%, $P=0.03$), analgesia controllata (5,16% vs 2,29, $P<0,001$), catetere urinario (35,67% vs 31,87%, $P=0,009$) e con DM per stomia intestinale (4,52% vs 3,16%, $P=0,02$). I soggetti con dispnea sono risultati essere associati ad uso significativo di ossigeno (OR=3,00, IC95%=2,64-3,40) e ad inalatore a dose misurata (OR=2,43, IC95%=1,92-3,07). L'indagine ha evidenziato un impiego pressoché trascurabile della nutrizione parenterale totale (TPN) e della ventilazione meccanica.

In conclusione, questo studio ha evidenziato l'impiego di DM, in particolare le pompe da infusione per terapia endovenosa e l'uso di analgesia controllata, nelle strutture residenziali di hospice per la gestione delle cure palliative in pazienti terminali. Al contrario, la TPN e la ventilazione meccanica a pressione positiva e continua sono risultate essere impiegate in maniera trascurabile nei pazienti affetti da dispnea o anoressia. Pur mancando informazioni sulla valutazione della sintomatologia in pazienti critici che possono mettere in dubbio la validità di questo studio, è stata riconosciuta l'importanza del NHHCS come raccoglitore di informazioni utili per l'analisi della qualità delle cure ai pazienti ricoverati in strutture residenziali di hospice.

Parole chiave: *hospice*, dispositivo medico, dolore

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Shah N. et al. Use of medical devices in hospice for symptom management. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33:929-934.

Disegno ed implementazione dello studio AIRWAYS-2: uno studio multicentrico randomizzato controllato a cluster per determinare efficacia clinica ed economica del dispositivo i-gel sovraglottideo versus intubazione tracheale nel trattamento iniziale delle vie aeree durante arresto cardiaco fuori dall'ospedale

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Le linee guida del *Resuscitation Council* inglese affermano che non si conosce ancora la tecnica ottimale per disostruire le vie aeree durante l'arresto cardiaco, con l'esito che dipende dalle capacità dell'operatore, la tempestività dell'intervento preospedalizzante e le caratteristiche del paziente. Tradizionalmente l'intubazione tracheale è considerata la via migliore per la disostruzione delle vie aeree durante arresto cardiaco fuori dall'ospedale; tuttavia, il tentativo di intubazione da parte dei paramedici può essere associato a complicazioni quali interruzione della compressione toracica, intubazione esofagea involontaria e non riconosciuta (in particolare se non è disponibile una capnografia) e ritardo nell'accesso alle cure definitive.

I dispositivi sovraglottidei (*Supraglottic airway devices*, SGA) rappresentano un'alternativa all'intubazione. Sono posizionati più velocemente e più facilmente e possono scongiurare le complicazioni derivanti dall'intubazione tracheale. I SGA sono usati in maniera sicura per il trattamento delle vie aeree durante procedure ospedaliere, ma il loro uso si è dimostrato efficace nel l'83% dei casi di arresto cardiaco fuori dall'ospedale riportati dal *London Ambulance Service* tra il 2014 ed il 2015.

Scopo dello studio AIRWAYS-2, in aperto, parallelo a due gruppi, multicentrico, randomizzato per cluster, è di determinare se l'i-gel (Intersurgical; Wokingham, UK), un SGA di seconda

generazione, sia superiore in termini di efficacia sia clinica che economica all'intubazione tracheale quando usato da un paramedico su adulti non traumatici con arresto cardiaco fuori dall'ospedale.

Lo studio prevede la randomizzazione 1:1 a i-gel o intubazione tracheale dei paramedici al trattamento con i-gel o con intubazione tracheale. I paramedici eleggibili sono quelli impiegati in uno dei 4 centri di emergenza aderenti allo studio (*South Western Ambulance Service NHS Foundation Trust - SWAST, East of England Ambulance Service NHS Trust - EAST, East Midlands Ambulance Service NHS Trust - EMAS, Yorkshire Ambulance Service NHS Trust - YAS*), che svolgono mansioni operative generali, e che quindi possono assistere un arresto cardiaco fuori dall'ospedale come primo o secondo paramedico, registrati presso l'*Health and Care Professions Council* e qualificati alla pratica dell'intubazione tracheale.

La randomizzazione verrà stratificata sulla base del centro di appartenenza del paramedico, anni di esperienza del paramedico (≥ 5 anni di esperienza operativa a tempo pieno *versus* < 5 anni di esperienza operativa), località urbana o rurale della stazione di ambulanza (≥ 5 miglia di distanza dall'ospedale con dipartimento di emergenza più vicino *versus* < 5 miglia di distanza).

I pazienti verranno inclusi nello studio attraverso una valutazione retrospettiva. Criteri di inclusione includono: età ≥ 18 anni, arresto cardiaco non traumatico fuori dall'ospedale, assistenza prestata da un paramedico partecipante allo studio come primo o secondo paramedico, rianimazione cominciata o continuata dallo staff dell'unità di emergenza. Saranno esclusi pazienti precedentemente arruolati nello studio, in cui la rianimazione è considerata inappropriata sulla base delle linee guida procedurali della *Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee* (JRCALC), a cui l'assistenza è stata fornita prima da un medico o un infermiere, già arruolati in un altro studio, con apertura della bocca inferiore ai 2 cm, detenuti in carcere.

Obiettivo primario è il punteggio sulla scala modificata di Rankin al momento della dimissione (o 30 giorni dopo l'arresto cardiaco fuori dell'ospedale per pazienti ancora ricoverati). Questo parametro incorpora sia la qualità della vita che la sopravvivenza e comprende una scala a 7 punti (da 0 a 6 con 0 uguale a miglior recupero; in caso di morte viene assegnato il punteggio di 6). Obiettivi secondari sono: la differenza tra i due gruppi in termini di trattamento delle vie aeree, ricovero ospedaliero e recupero a 3 e 6 mesi; valutazione dell'efficacia economica dell'i-gel in confronto all'intubazione tracheale, inclusa la valutazione dell'uso delle risorse durante l'ospedalizzazione (inclusa la lunghezza della degenza in terapia intensiva) ed i costi associati in ciascun gruppo.

Al follow-up a 3 e 6 mesi (± 4 mesi) dall'arresto cardiaco, ai pazienti verrà richiesto, telefonicamente o per via postale, di completare l'indagine di funzionalità mRS-9Qm il questionario EQ5D-5L nonché un questionario su misura al fine di registrare informazioni inerenti attrezzature o aiuti richiesti dal paziente, motivi medici che hanno richiesto l'allontanamento dall'abitazione, qualsiasi contatto con personale del sistema sanitario.

Nel complesso lo studio prevede il coinvolgimento di 9070 pazienti in un arco temporale di arruolamento di 2 anni; Gli autori determinano di conseguenza la necessità di arruolare almeno 1300 paramedici.

Il primo paramedico è stato randomizzato nel Marzo 2015. Lo studio è stato aperto all'arruolamento dei pazienti a partire dal Giugno 2015 per 3 centri di emergenza e dal Luglio 2015 per il quarto centro. Il reclutamento di entrambi paramedici e pazienti è attualmente in corso.

Gli autori sottolineano che vista l'incapacità dei pazienti al momento dell'intervento, viene impiegato un metodo di consenso differito per i sopravvissuti, mentre non verranno informati dell'arruolamento i pazienti che non sopravvivono all'arresto cardiaco iniziale, per evitare una reazione pregiudizievole nella popolazione. Per minimizzare possibili *bias* viene impiegato un metodo combinato per identificare tutti i pazienti eleggibili, inoltre si utilizzerà una misura

obiettivo per determinare l'outcome primario che verrà ricavata per tutti i pazienti sopravvissuti indipendentemente dallo stato del loro consenso.

Gli autori dichiarano che uno dei punti di forza dello studio è rappresentato dall'arruolamento automatico dei pazienti così da assicurare che vengano identificati e inclusi tutti i pazienti eleggibili, così da limitare la possibilità da parte dei paramedici di introdurre *bias* di selezione.

Gli autori concludono che i risultati dello studio AIRWAYS-2, insieme a quelli di uno studio simile condotto nel Nord America, lo studio PART, ha il potenziale di rispondere a questioni importanti riguardo l'iniziale trattamento delle vie aeree durante arresto cardiaco fuori dall'ospedale. È auspicabile che i risultati di questi studi aiutino a ridurre la mortalità prematura, aumentare la qualità della vita e ridurre l'uso delle risorse portando ad importanti cambiamenti nei protocolli di trattamento raccomandati dall'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR).

Parole chiave: i-gel, intubazione tracheale, dispositivi medici

Conflitto d'interesse: nessuno. Gli autori dichiarano che il contributo del produttore di i-gel si limiterà alla conferma della formazione dei paramedici all'uso del dispositivo in conformità alle loro linee guida e raccomandazioni.

Riferimento bibliografico:

Taylor J et al. Design and implementation of the AIRWAYS-2 trial: A multi-centre cluster randomised controlled trial of the clinical and cost effectiveness of the i-gel supraglottic airway device versus tracheal intubation in the initial airway management of out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 109:25-32.

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.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Prof Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)

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.