



Newsletter numero 204 del 01.02.2017

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

- Sicurezza della combinazione sacubitril-valsartan nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico
- Ticagrelor vs. Clopidogrel nell'arteriopatia periferica sintomatica.
- Valutazione dei benefici, in termini di sopravvivenza globale, qualità della vita e sicurezza, associati ai nuovi farmaci antitumorali
- Efficacia e sicurezza della co-somministrazione di fimasartan e rosuvastatina in pazienti con ipertensione e dislipidemia
- Efficacia e sicurezza del metilfenidato e dell'atomoxetina nel trattamento del deficit di attenzione e iperattività nei bambini e negli adolescenti: una meta-analisi basata su studi comparativi

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- L'uso di inalatori differenti con tecnica di erogazione diversa ha effetto negativo sul decorso di COPD
- Efficacia del dispositivo Zeneo®, un nuovo dispositivo senza ago, pre-riempito, monouso per la somministrazione intramuscolare: uno studio osservazionale

Sicurezza della combinazione sacubitril-valsartan nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico*A cura del Prof. Domenico Motola*

Lo scompenso cardiaco cronico è una sindrome clinica complessa il cui quadro fisiopatologico è aggravato dall'attivazione di meccanismi compensatori neuroormonali che causano una eccessiva vasocostrizione ed effetti anti-natriuretici con conseguente peggioramento della funzionalità cardiaca. Attualmente le terapie impiegate per lo scompenso cardiaco cronico si basano sull'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico (SNS) mediante la somministrazione di inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), antagonisti del recettore dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi e beta bloccanti. Dopo aver individuato come potenziale target terapeutico il peptide natriuretico atriale (ANP), sono stati sviluppati degli inibitori della neprilisina in grado di aumentare i livelli di ANP con conseguente effetto diuretico, natriuretico, di vasodilatazione e diminuzione della pressione sanguigna, anti-ipertrofico e anti-fibrotico. L'inibizione della neprilisina determina tuttavia anche un aumento della concentrazione plasmatica di angiotensina II e endotelina-1. Sulla base di tali evidenze e in seguito al riscontro di una riduzione dei casi di mortalità e morbilità in seguito all'utilizzo dell'inibitore della neprilisina e dell'enzima ACE omapatrilat, è stato recentemente sviluppato sacubitril-valsartan, un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina II che presenta un profilo di rischio di sviluppo di angioedema minore rispetto a omapatrilat.

L'obiettivo della presente rassegna è quello di stimare l'efficacia e la sicurezza della combinazione sacubitril-valsartan in pazienti con scompenso cardiaco cronico con una frazione di eiezione ridotta rispetto a enalapril.

Disegno dello studio

È stato eseguito uno studio clinico di fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco (PARAMOUNT) per valutare l'efficacia e la sicurezza di sacubitril-valsartan (200mg due volte al giorno) rispetto a valsartan (160mg al giorno) in 301 pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata. I pazienti erano per la maggior parte donne (57%), di età avanzata (età media 71 anni) e con sintomi di classe II secondo la classificazione NYHA (80%). Sacubitril-valsartan è risultato sicuro, ben tollerato e ha mostrato sia una riduzione notevole del marker di rischio cardiovascolare NT-proBNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) dopo 12 settimane (tasso di modifica sacubitril-valsartan/valsartan 0.77, 95% CI 0.64-0.92, $p=0.005$) che una riduzione significativa della massa ventricolare sinistra. Successivamente è stato condotto uno studio clinico di fase III randomizzato, in doppio cieco (PARADIGM-HF) per comparare sacubitril-valsartan (200mg due volte al giorno; $n=4,187$) e enalapril (10mg due volte al giorno; $n=4,212$) in pazienti con scompenso cardiaco cronico con una frazione di eiezione ridotta. Il 12% dei 10,521 pazienti iniziali si è ritirato dallo studio durante il periodo di run-in a causa della comparsa di eventi avversi. I partecipanti erano prevalentemente uomini (75%), di età avanzata (età media 64 anni), caucasici (66%) e di nazionalità europea (58%). La frazione di eiezione ventricolare sinistra media era del 30% e il 60% dei pazienti presentava cardiomiopia ischemica. Il 70% dei pazienti presentava sintomi di classe NYHA II, il 24% sintomi di classe NYHA III e meno dell'1% sintomi di classe NYHA IV.

End-point

Lo studio è stato precocemente interrotto dopo 27 mesi una volta constatato che sacubitril-valsartan riduceva in maniera significativa il rischio di morte per cause cardiovascolari e il numero di ricoveri per scompenso cardiaco rispetto a enalapril.

Risultati

Le morti per cause cardiovascolari e gli eventi di prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco si sono presentati nel 21.8% e nel 26.5% dei pazienti trattati con sacubitril-valsartan e enalapril rispettivamente [Hazard ratio (HR) 0.80, 95% CI 0.73-0.87, $p<0.001$]. Il *Number needed to treat* (NNT) per prevenire un evento primario e la morte per cause cardiovascolari è risultato pari a 21 e 32 rispettivamente. Dopo 8 mesi tramite l'impiego del *Kansas City*

Cardiomyopathy Questionnaire è emerso un miglioramento della salute e della qualità della vita nel gruppo dei trattati con sacubitril-valsartan (2.99 punti vs 4.63 punti, 95% CI 0.63-2.65, $p=0.01$) ed una % di morti per cause di qualunque origine complessivamente più bassa (17.0% vs 19.8%, HR 0.80, CI 0.71-0.89, $p<0.001$). Riguardo al profilo di sicurezza, i dati relativi alla comparsa di eventi avversi sono stati raccolti principalmente dallo studio PARADIGM-HF. Sacubitril-valsartan ha mostrato un'incidenza di angioedema maggiore nei soggetti di etnia afroamericana rispetto a enalapril (2.4% vs 0.5%) e gli effetti collaterali più riscontrati sono stati ipotensione (14% vs 9.2%), disfunzioni renali (0.7% vs 1.4%) e iperkaliemia (4,3% vs 5,6% $p=0.007$). Considerando il ruolo della neprilisina nella clearance della proteina β -amiloide, si ipotizza che sacubitril-valsartan possa incrementare il rischio di deposizione di placche di β -amiloide accelerando lo sviluppo di malattie neurocognitive quali la malattia di Alzheimer.

Discussione

Sacubitril-valsartan rappresenta la prima nuova molecola in grado di migliorare e reimpostare le terapie per lo scompenso cardiaco cronico, ormai standardizzate da decenni. Lo studio PARADIGM-HF ha individuato una riduzione significativa del rischio di morte per cause cardiovascolari o di qualsiasi altra natura e del numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con sacubitril-valsartan rispetto a enalapril a fronte di un lieve incremento del rischio di ipotensione. Il 14% dei pazienti ha mostrato eventi ipotensivi e il 10.7% ha interrotto lo studio per eventi avversi; pertanto si ritiene necessario siano intrapresi ulteriori studi sulla sicurezza d'uso del farmaco nella pratica clinica, nonché ulteriori indagini riguardo al tempo ottimale di inizio della terapia. E' inoltre indispensabile effettuare una attenta considerazione dei farmaci concomitanti al momento della prescrizione per evitare possibili interazioni e incrementare la raccolta di dati clinici riguardanti il potenziale rischio di disturbi neurocognitivi nel lungo termine.

In conclusione, la combinazione sacubitril-valsartan ha mostrato una efficacia superiore rispetto a enalapril nel ridurre il rischio di morte cardiovascolare e il numero di ricoveri ospedalieri in pazienti con scompenso cardiaco cronico con una frazione di eiezione ridotta, sebbene come per tutti i nuovi farmaci è necessaria una attenta sorveglianza post-marketing per meglio caratterizzare il suo profilo di sicurezza.

Parole chiave

Sacubitril-valsartan, scompenso cardiaco cronico, studio clinico di fase III randomizzato in doppio cieco.

Conflitti d'interesse

L'autore John R. Teerlink ha ricevuto finanziamenti per la ricerca e consulenza da parte di Amgen, Bayer, Celyad, Cytokinetics, Mast Therapeutics, Medtronic, Novartis, Relypsa, St. Jude, Trevena e ZS Pharma. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Riferimento bibliografico

Jeffrey M. Tyler & John R. Teerlink (2017): The safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure, Expert Opinion on Drug Safety, DOI:10.1080/14740338.2017.1279144.

Ticagrelor vs. Clopidogrel nell'arteriopatia periferica sintomatica

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'arteriopatia periferica è considerata una manifestazione clinica dell'aterosclerosi sistemica e colpisce i vasi che portano il sangue agli arti inferiori. I farmaci utilizzati per questa patologia sono gli antitrombotici e, nello specifico, gli antiaggreganti piastrinici.

Ad oggi gli studi clinici svolti si sono focalizzati poco sui pazienti con arteriopatia periferica, il che ha portato ad una mancanza di evidenze scientifiche dirette per la stesura di linee guida per la terapia in questi pazienti.

Gli autori di questo articolo hanno sviluppato il trial "*Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease (EUCLID)*" per verificare l'ipotesi che la monoterapia con ticagrelor possa

essere superiore alla terapia con clopidogrel nel prevenire la morte per eventi cardiovascolari, l'infarto miocardico o l'ictus ischemico in pazienti con arteriopatia periferica sintomatica.

Questo è stato uno studio di confronto in doppio cieco, che ha coinvolto 13.885 pazienti con arteriopatia periferica sintomatica in 811 siti di 28 paesi.

I pazienti eleggibili avevano almeno 50 anni di età e arteriopatia periferica sintomatica. Per essere arruolati i soggetti dovevano rispettare uno dei due criteri di inclusione: precedente intervento di rivascolarizzazione degli arti inferiori (almeno 30 giorni prima della randomizzazione) o evidenza emodinamica di patologia delle arterie periferiche, con *ankle-brachial index* (ABI) di 0,80 o inferiore. (L'ABI è il rapporto tra la pressione arteriosa sistolica alla caviglia e la pressione del sangue al braccio; valori bassi indicano possibile restringimento delle arterie delle gambe.).

I criteri di esclusione comprendevano l'uso attuale o previsto di una doppia terapia con un antiaggregante o aspirina, un alto rischio di sanguinamento, il trattamento con un anticoagulante, o una scarsa capacità di metabolizzare il clopidogrel per il citocromo P-450 2C19.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 in doppio cieco per essere trattati con ticagrelor (90 mg due volte al giorno) o clopidogrel (75 mg una volta al giorno).

L'*end point* primario di efficacia era la prima occorrenza di un evento che causasse la morte per cause cardiovascolari, di infarto miocardico, o di ictus ischemico. L'*end point* di sicurezza primario era un sanguinamento considerato grave secondo i criteri del *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI).

Da dicembre 2012 a marzo 2014, un totale di 16.237 pazienti sono stati arruolati e 13.885 pazienti sono stati sottoposti randomizzazione e sono stati seguiti fino al 9 maggio 2016. L'età media dei pazienti era di 66 anni, il 72% erano maschi e l'indice ABI basale medio era di 0,71.

Gli eventi relativi all'*end point* primario di efficacia si sono verificati in 751 di 6930 pazienti (10,8%) nel gruppo ticagrelor e 740 del 6955 (10,6%) nel gruppo clopidogrel. L'unica differenza significativa è stata il tasso di ictus ischemico, che si è verificato nel 1,9% dei pazienti nel gruppo ticagrelor, contro il 2,4% nel gruppo clopidogrel.

L'insorgenza di *end point* secondari (tra cui ischemia acuta degli arti e rivascolarizzazione) era simile nei due gruppi.

Per quel che riguarda l'*end point* primario di sicurezza, ovvero sanguinamento grave secondo TIMI, si è verificato nel 1,6% dei pazienti sia nel gruppo ticagrelor che nel gruppo clopidogrel. I tassi di sanguinamento fatale, emorragia intracranica, e di sanguinamento non grave secondo TIMI sono risultati simili nei due gruppi.

Ci sono stati più eventi di sanguinamento che hanno portato alla sospensione della terapia nel gruppo ticagrelor rispetto al gruppo clopidogrel (168 vs 112; $p < 0.001$).

La terapia con ticagrelor è stata prematuramente interrotta più spesso rispetto a quella con clopidogrel durante lo studio (30,1% vs. 25,9%; $p < 0.001$); la sospensione è stata causata principalmente dalla comparsa di dispnea (4,8% nel gruppo Ticagrelor, 0,8% nel gruppo clopidogrel, $p < 0.001$) o da un episodio di sanguinamento (2,4% vs. 1,6%, $P < 0.001$).

In conclusione, nei pazienti con arteriopatia periferica sintomatica, il ticagrelor non è risultato superiore al clopidogrel per la riduzione degli eventi cardiovascolari, risultando inoltre simili per l'insorgere di sanguinamento grave. Tuttavia il ticagrelor è stato interrotto più frequentemente del clopidogrel a causa della comparsa di effetti collaterali (soprattutto dispnea e sanguinamento minore).

Parole chiave: Ticagrelor, Clopidogrel, Arteriopatia periferica sintomatica

Conflitto di interessi: Lo studio è stato supportato da AstraZeneca.

Dr. Fowkes segnala la ricezione di spese di consulenza da Bayer e Merck; Dr. Berger, ha ricevuto commissioni da Janssen, Merck e Takeda; Dr. Baumgartner, ha ricevuto commissioni da AstraZeneca, Bayer e Sanofi, e sovvenzioni da Abbott Vascular, Cook Medical, Optimed, Terumo Medical, Promedics, Amgen, e Boston Scientific; Drs. Held, Katona, e Blomster e il signor Millegård, sono dipendenti di AstraZeneca, e il Dr. Held ha una partecipazione in AstraZeneca; Dr. Mahaffey, ha ricevuto spese di consulenza da Baronova, Bayer, Bio2 medica, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, cubista, Eli Lilly, Epson, Forest Laboratories,

GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck, MyoKardia, Omthera Pharmaceuticals, Pharmaceuticals Portola, Purdue Pharma, Theravance, Vindico, e WebMD, Amgen, Daiichi Sankyo, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck, St. Jude Medical, e TenaxTherapeutics, e ha una partecipazione in Bioprint fitness ; Dr. Norgren, ha ricevuto commissioni per il servizio in comitati direttivi da Bayer, AnGes MG, e Pluristem Therapeutics, Cesca Therapeutics, ha ricevuto spese di consulenza da Mitsubishi Tanabe Pharma, e ricevendo sovvenzioni dal AnGes MG e Mitsubishi Tanabe Pharma; e il dottor Patel, Bayer, Cardiovascular Systems, Genzyme, Janssen, Medtronic, e Merck e la sua istituzione ha ricevuto sovvenzioni da Cardiovascular Systems, Heartflow, Janssen, Johnson & Johnson, Maquet, e Medtronic.

Riferimenti bibliografici: Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegård M, Reist C, Patel MR; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. *Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease*. N Engl J Med. 2017;376(1):32-40.

Valutazione dei benefici, in termini di sopravvivenza globale, qualità della vita e sicurezza, associati ai nuovi farmaci antitumorali

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Sebbene numerosi studi clinici abbiano ampiamente dimostrato gli effetti benefici dei nuovi farmaci antitumorali sulla sopravvivenza globale (*overall survival* - OS) dei pazienti, rimane ancora da chiarire quale sia il loro reale beneficio clinico, soprattutto in considerazione dei costi elevati. Inoltre, vi è una ben nota difficoltà nella valutazione dell'efficacia clinica di questi nuovi agenti antitumorali conseguente alla molteplicità dei parametri clinici. Inoltre sebbene la OS rappresenti sicuramente il *gold standard* di valutazione tra tutti gli endpoint di efficacia antitumorale, anche una stima della qualità di vita e della sicurezza del farmaco sono considerati parametri importanti per valutare il reale beneficio clinico del farmaco.

Analizzando i risultati di efficacia terapeutica (in termini di OS, qualità della vita e sicurezza) in relazione alla spesa sanitaria, questo studio ha valutato il rapporto costo/efficacia di terapie antitumorali contenenti farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicine Agency (EMA) () dal 2003 al 2013.

Per lo studio sono state considerate 62 nuove entità molecolari (NME, New Molecular Entities) approvate tra il 2003 e il 2013 con indicazione terapeutica in ambito oncologico. Tra queste, 4 risultavano approvate da EMA ma non da FDA. L'85% di questi nuovi farmaci è stato valutato anche da agenzie internazionali specializzate in Health Technology Assessment (HTA) . Rispetto ai trattamenti antitumorali già approvati, su 53 nuovi farmaci valutati, il 43% prolungava la OS di almeno 3 mesi, l'11% prolungava la OS <3 mesi, il 15% la prolungava per un intervallo di tempo non definito e, infine, il 30% di tali farmaci non era associato ad alcun beneficio. Il range di incremento della OS associato ai farmaci di nuova approvazione variava sensibilmente in rapporto alla patologia in esame: dai 0 mesi per i farmaci attivi sul tumore della tiroide fino ai 8,48 mesi per il tumore della mammella, con una media di incremento pari a 3,43 mesi. Inoltre, nonostante il 42% dei nuovi farmaci migliorasse la qualità di vita, al 45% si associava in realtà una riduzione della sicurezza per il paziente. Per quel che concerne gli effetti sulla qualità della vita, il 42% dei farmaci in analisi ne determinava un miglioramento, il 4% una riduzione, il 2% di tali farmaci è risultato associato ad effetti sulla qualità della vita non valutabili e, infine, il 53% non ha mostrato alcun effetto su tale parametro. Anche in termini di sicurezza, i risultati del presente studio hanno dimostrato effetti benefici per la maggior parte dei farmaci considerati. L'aumento della OS, nonostante sia di modesta entità, rappresenta un importante beneficio per i pazienti, soprattutto in termini di riduzione della mortalità. Questa analisi è stata la prima a basarsi su un approccio sistematico per la valutazione di OS, qualità di vita e sicurezza per terapie contenenti nuovi farmaci antitumorali. Complessivamente, i risultati evidenziano come il 79% dei farmaci antitumorali di nuova approvazione sia in grado di apportare un miglioramento misurabile della OS, della qualità di

vita o della sicurezza. Pertanto, i farmaci oncologici innovativi sembrano avere un reale impatto clinico sui pazienti e sulla società.

Questi risultati, anche se molto promettenti, dovrebbero comunque essere interpretati con cautela, anche in considerazione del fatto che nuove entità molecolari di particolare interesse sono state approvate dopo l'intervallo temporale oggetto di questa analisi. Le valutazioni HTA non sempre riflettono il rapporto rischio/beneficio che si osserva realmente nella pratica clinica. Vi è una crescente e incompleta correlazione tra quanto osservato negli studi registrativi e ciò che si osserva nella realtà clinica di tutti i giorni. Il fatto che circa il 30% dei nuovi farmaci antitumorali non migliori la OS e che circa il 20% non risulti associato a effetti benefici, in termini di qualità di vita o di sicurezza, potrebbe suggerire che per circa 1 farmaco su 5 approvati sia associato ad una spesa sanitaria ingiustificata. Pertanto questo studio può fornire informazioni utili al clinico per una scelta più razionale delle nuove terapie antitumorali, basandosi non solo sull'efficacia clinica e sulla sicurezza del trattamento, ma anche sulle implicazioni di tipo economico. Alcuni farmaci, come il pertuzumab, hanno significativamente prolungato l'aspettativa di vita dei pazienti, giustificando quindi il costo elevato della sua prescrizione. Al contrario, altri farmaci di nuova approvazione hanno fornito scarsi o nulli effetti benefici per la salute del paziente non giustificando, pertanto, la necessità di una spesa sanitaria importante. Questa analisi in generale mette in evidenza come il rapporto costo/beneficio di terapie antitumorali contenenti farmaci di nuova approvazione non è sempre giustificato in termini di vantaggi terapeutici per il paziente, e questo può rappresentare uno dei motivi per cui nella pratica clinica spesso le nuove terapie non vengono prese in considerazione, soprattutto quelle associate a spese sanitarie percepite come eccessive.

Complessivamente questo studio sottolinea come i farmaci oncologici innovativi abbiano contribuito al miglioramento dei trattamenti terapeutici. Occorre, tuttavia, considerare che l'entità di questi effetti dipende dal tipo di farmaco innovativo in esame, che spesso non vi sono evidenze a dimostrazione di miglioramenti in termini di sicurezza per il paziente, che non sempre l'efficacia clinica dei farmaci antitumorali innovativi si riflette nella pratica clinica ed, infine, che molti sono i dubbi sul reale rapporto costo/beneficio.

Riferimento bibliografico: Salas-Vega S, Iliopoulos O, Mossialos E. Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines. JAMA Oncol. 2016 Dec 29.

Conflitto di interesse: nessun conflitto riportato.

Efficacia e sicurezza della co-somministrazione di fimasartan e rosuvastatina in pazienti con ipertensione e dislipidemia

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Iperensione e ipercolesterolemia sono i maggiori fattori di rischio cardiovascolare; se presenti simultaneamente, come si verifica nel 30% della popolazione generale, tale rischio aumenta per effetto sinergico. In base ad alcune evidenze che mostrano una riduzione del rischio cardiovascolare del 45% conseguente alla diminuzione del 10% e a lungo termine dei livelli di colesterolo totale e dei valori pressori, le linee guida per la prevenzione cardiovascolare raccomandano il trattamento contemporaneo ipolipemizzante e antiipertensivo. Tuttavia, trial clinici di aderenza hanno mostrato una scarsa aderenza alla terapia combinata con conseguente mancata gestione del rischio cardiovascolare. Pertanto, un regime terapeutico semplificato che preveda un minor numero di pillole e una minore frequenza di somministrazione rappresenterebbe una soluzione terapeutica per la prevenzione cardiovascolare.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza della co-somministrazione di fimasartan e rosuvastatina in pazienti con ipertensione e iperlipidemia.

Lo studio clinico di fase III randomizzato, in doppio cieco e in parallelo, multicentrico, realizzato in 9 centri di ricerca in Corea, ha arruolato pazienti adulti con età compresa tra 20 e

75 anni, con ipertensione (con valori pressori $\geq 140/90$ mmHg o in terapia antiipertensiva) e con dislipidemia (secondo il *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* o in terapia con un farmaco ipolipemizzante). Sono stati esclusi i pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche: valori medi di pressione sistolica ≥ 180 mmHg e/o diastolica ≥ 110 mmHg misurate da seduti alla visita di screening; differenze dei valori pressori misurati ad entrambe le braccia ≥ 20 mmHg, per la sistolica, o ≥ 10 mmHg, per la diastolica; ipertensione e/o dislipidemie secondarie; valori ematici di trigliceridi a digiuno ≥ 400 mg/dL alla visita di pre-randomizzazione; storia pregressa di miopia e rhabdomiolisi e/o aumento della creatinina ≥ 2 volte il limite superiore normale; pregressa ipersensibilità agli antagonisti dei recettori dell'angiotensina e/o alle statine; chirurgia gastrointestinale o malattie infiammatorie gastrointestinali nell'anno precedente, con potenziale influenza nell'assorbimento dei farmaci in studio; diabete non controllato (emoglobina glicata $>9\%$ alla visita di pre-randomizzazione) o insulino-dipendente; danno epatico (concentrazioni delle transaminasi, alanina- e aspartato-aminotransferasi ≥ 2 volte i valori normali); epatite B o C, infezione da HIV; danno renale (valori di creatinina sierica $\geq 1,5$ volte i limiti superiori normali); alterazioni dell'equilibrio elettrolitico; emorragia o microaneurisma della retina o disturbi della vista nei 6 mesi precedenti; storia pregressa di abuso di farmaci e alcool; malattia cardiaca o cardiovascolare nei 6 mesi precedenti (angina o infarto, coronarografia, ictus o emorragia cerebrale, insufficienza cardiaca di III o IV stadio, aritmia cardiaca clinicamente rilevante); storia di cancro nei 5 anni precedenti; donne in gravidanza, allattamento o età fertile.

Dopo lo screening, i pazienti eleggibili entravano in un programma educativo con lo scopo di cambiare il loro regime terapeutico, secondo cui i pazienti in trattamento con statine sospendevano la terapia per 4 settimane, quelli in trattamento con antiipertensivi per due settimane. Dopo 4 settimane di educazione, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere una volta al giorno e per 8 settimane uno dei seguenti trattamenti: 1) fimasartan 120mg/rosuvastatina 20 mg (FMS/RSV); 2) fimasartan 120 mg (FMS); o 3) rosuvastatina 20 mg (RSV).

Gli *endopoint* primari di efficacia erano rappresentati dal confronto della variazione dal basale a 8 settimane della pressione sistolica media tra i gruppi FMS/RSV e RSV e del valore percentuale di colesterolo LDL tra i gruppi FMS/RSV e FMS.

Gli *endopoint* secondari di efficacia comprendevano il confronto dal basale a 8 settimane di: variazione della pressione sistolica media tra i gruppi FMS/RSV e FMS; variazione percentuale dei livelli di colesterolo LDL dei gruppi in trattamento FMS/RSV e RSV; variazione dei livelli di colesterolo totale, di colesterolo HDL e trigliceridi; variazione della pressione media diastolica; tasso del controllo pressorio, ovvero la percentuale di pazienti che raggiungevano valori medi di pressione sistolica inferiori a 140mmHg dopo 8 settimane di trattamento; tasso di risposta, ovvero la percentuale di pazienti che otteneva valori medi di pressione sistolica inferiori a 140mmHg e/o una riduzione della pressione sistolica media ≥ 20 mmHg; percentuale di pazienti che dopo 8 settimane di trattamento raggiungeva il target dei livelli di colesterolo LDL in accordo alle linee guida del *NCEP-ATP III*, ovvero valori di colesterolo LDL <100 mg/dL in pazienti ad alto rischio; livelli di colesterolo LDL <130 mg/dL in pazienti con rischio moderato/alto; livelli di colesterolo LDL <160 mg/dL in pazienti a basso rischio.

Il profilo di sicurezza, inteso come comparsa di eventi avversi, è stato valutato tramite visite mediche, segnalazione dal parte del paziente e test di laboratorio.

Dei 376 pazienti selezionati per lo *screening*, ne sono stati randomizzati 140, ma solo 135 sono stati inseriti nelle analisi di efficacia dopo esclusione di 5 pazienti a causa di informazioni mancanti (n =46 assegnati al gruppo con FMS/RSV; n =45 al gruppo con FMS, n =44 al gruppo con RSV). La popolazione era prevalentemente maschile (73,3%) e con età media di 60,5 anni (DS $\pm 8,7$). Le caratteristiche al basale erano uniformemente distribuite tra i tre gruppi, ad eccezione dell'indice di massa corporea (BMI) e dei valori di pressione sistolica, più elevati nel gruppo trattato con FMS/RSV e nel gruppo in trattamento con RSV, rispettivamente. Prima dello studio, il 68,9% dei pazienti era in trattamento con una statina, mentre il 60% con un ACE-inibitore o un sartano.

Relativamente agli *endopoint* di efficacia, il trattamento combinato FMS/RSV ha mostrato maggior efficacia nel ridurre significativamente la pressione sistolica (p $<0,001$) e diastolica (p =0,005) rispetto al trattamento con RSV in monoterapia. In particolare, le differenze tra i due trattamenti erano pari a -15,03 mmHg per la pressione sistolica, e di -8,95 per quella

diastolica. Non sono invece emerse differenze significative relativamente agli stessi *endpoint* tra il trattamento combinato con FMS/RSV e quello con FMS in monoterapia.

Per quanto riguarda la variazione percentuale dei valori di colesterolo LDL dal basale a 8 settimane, a fronte di nessuna differenza con il trattamento con RSV ($p = 0,611$), il trattamento combinato FMS/RSV è risultato più efficace del trattamento con FMS ($p < 0,001$), con una differenza percentuale del $-46,91\%$.

Il tasso di risposta relativo alla pressione sistolica era del $65,2\%$ nel gruppo in trattamento combinato FMS/RSV, del $55,6\%$ nel gruppo trattato con FMS e del $34,1\%$ nel gruppo con RSV (differenza FMS/RSV vs RSV = $31,1\%$, $p = 0,012$).

Il tasso di controllo dei valori della pressione sistolica era del $65,2\%$ per il trattamento FMS/RSV, $55,6\%$ per il trattamento FMS e $29,5\%$ per quello RSV, con una differenza FMS/RSV vs RSV = $35,7\%$, $p = 0,003$). Relativamente alla riduzione del colesterolo LDL, la percentuale dell'obiettivo raggiunto era del $80,4\%$ nel gruppo in trattamento combinato FMS/RSV, del $15,6\%$ in quello FMS, e dell' $81,8\%$ del gruppo RSV, con una differenza FMS/RSV vs FMS = $64,9\%$, $p < 0,001$). Le analisi *per-protocol* hanno confermato i risultati delle analisi effettuate sull'intero setting.

Infine, in linea con la riduzione del colesterolo LDL, il trattamento combinato FMS/RSV ha dimostrato anche una maggiore efficacia rispetto a quello in monoterapia con FMS nel ridurre i valori del colesterolo totale, dei trigliceridi e del colesterolo HDL ($p < 0,001$).

Rispetto agli *endpoint* di sicurezza, su 139 pazienti inclusi nell'analisi, la frequenza di eventi avversi è stata dell' $8,6\%$ ($n = 12$), senza differenze significative tra i tre gruppi in trattamento. Dispepsia, nausea, piressia ed epatite sono stati segnalati nel gruppo in trattamento combinato FMS/RSV; dolore addominale, aumento degli enzimi epatici e pollachiuria nel gruppo trattato con FMS; mal di testa, ipercalcemia, insonnia e prurito in quello con RSV. Nessun evento avverso era grave.

Lo studio ha evidenziato che la co-somministrazione fimasartan/rosuvastatina è più efficace della monoterapia con rosuvastatina nel ridurre i valori pressori e della monoterapia con fimasartan nel ridurre i livelli di colesterolo LDL, a parità di un simile profilo di sicurezza. Di conseguenza, la "monopillola" contenente entrambi i principi attivi sarebbe una valida strategia terapeutica per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da ipertensione e ipercolesterolemia.

Il limite più importante dello studio è rappresentato dalla mancata valutazione dell'effetto delle differenze di età e sesso in termini di riduzione della pressione sanguigna e dei valori di LDL. In generale, le differenti classi di antiipertensivi presentano diversa efficacia in base all'età, ovvero gli ACE-inibitori e i farmaci beta-bloccanti sono più efficaci dei diuretici e Ca-antagonisti nei pazienti giovani (< 55 anni di età) e viceversa nei pazienti più anziani. In particolare, mancano evidenze circa differenze di età e sesso per i sartani, e quindi fimasartan. Invece, sono ancora oggetto di dibattito le variazioni di farmacocinetica della rosuvastatina in base a sesso ed età.

Parole chiave: fimasartan, rosuvastatina, ipertensione, ipercolesterolemia, RCT

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Boryung Pharmaceutical Co. Ltd financial. Alcuni autori hanno ricevuto compensi da diverse industrie farmaceutiche. Nessun altro conflitto di interesse dichiarato è inerente allo studio pubblicato.

Riferimento bibliografico

Rhee M, et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. BMC Pharmacology and Toxicology (2017) 18:2. DOI 10.1186/s40360-016-0112-7

Note: fimasartan (Kanarb®) è l'ultimo sartano approvato per ipertensione e insufficienza cardiaca in Corea del Sud nel Settembre 2010 dalla Boryung Pharmaceuticals. Non in commercio in Italia.

Efficacia e sicurezza del metilfenidato e dell'atomoxetina nel trattamento del deficit di attenzione e iperattività nei bambini e negli adolescenti: una meta-analisi basata su studi comparativi

A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è uno tra i più comuni disordini psichiatrici. E' caratterizzato da disattenzione, iperattività, impulsività ed è spesso accompagnato da disordini cognitivi e di apprendimento. Le ragioni dell'insorgenza dell'ADHD si devono all'alterato metabolismo delle catecolamine della corteccia cerebrale e alla ridotta attività inibitoria della dopamina e della noradrenalina. Attualmente i principali trattamenti per l'ADHD consistono in terapie di tipo farmacologico, comportamentali e nella psicoterapia. Stimolanti come metilfenidato (MPH) sono ad oggi approvati dall'FDA per il trattamento dell'ADHD sebbene possano essere utilizzati anche agenti non stimolanti come atomoxetina (ATX).

Un confronto tra le terapie per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza risulta importante per la scelta dei farmaci da utilizzare per il trattamento dell'ADHD. Sebbene l'efficacia del MPH o dell'ATX rispetto al placebo siano state dimostrate, esistono risultati contrastanti quando si mettono a confronto i due farmaci. L'obiettivo dello studio è stato quello di condurre una meta-analisi che mettesse a confronto atomoxetina (ATX) e metilfenidato (MPH) utilizzati per il trattamento dell'ADHD sia nei bambini che negli adolescenti. Nello studio sono stati presi in considerazione sia il tasso di risposta che gli eventi avversi. Per ottenere un'analisi esaustiva sono state condotte delle sotto analisi stratificate per tipologia di MPH (rilascio immediato o controllato) e per modelli di valutazione della gravità dell'ADHD e dell'efficacia della terapia ad esso associata.

L'analisi della letteratura è stata condotta utilizzando PubMed, Embase e Cochrane library fino ad aprile 2016 e selezionando studi comparativi tra ATX e MPH. Gli studi presi in considerazione nella meta-analisi dovevano rispondere ai seguenti criteri di inclusione: studi clinici randomizzati (RCT) che prevedevano un confronto tra MPH e ATX in termini di efficacia e sicurezza; studi pubblicati in lingua inglese; la definizione dei casi di ADHD doveva rispondere ai requisiti del Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali (DSM-IV); i pazienti dovevano avere meno di 18 anni; gli studi dovevano aver valutato outcome terapeutici quali tasso di risposta, punteggio ADHD-RS-IV totale, punteggio ADHD-RS-IV disattenzione e punteggio ADHD-RS-IV iperattività/impulsività; dovevano essere stati inoltre valutati eventi avversi come mal di testa, insonnia, sonnolenza, anoressia, dolore addominale, nausea e vomito. Per ciascun articolo incluso nell'analisi è stato estratto: il nome del primo autore; la data di pubblicazione; la tipologia di studio e il paese in cui è stato condotto; i criteri diagnostici; il tempo di follow-up; il farmaco utilizzato; il numero di pazienti; età media; dose; criteri di valutazione della terapia. Per la valutazione dell'entità dell'effetto da calcolare su risultati comuni per dati rispettivamente continui o dicotomici è stata utilizzata la standardized mean difference (SMD) e il risk ratio (RR) con i loro rispettivi intervalli di confidenza (CIs) del 95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata esaminata dal test statistico della Cochrane Q e dall'I² test, mentre il randomized-effect model è stato applicato in caso di evidente eterogeneità ($p < 0.05$, $I^2 > 50\%$). In caso di riduzione significativa di eterogeneità è stato scelto il fixed effect-model ($p > 0.05$, $I^2 < 50\%$). Il test di Egger è stato utilizzato per analizzare l'eventuale presenza di bias di pubblicazione tra gli studi selezionati ed è stata inoltre condotta un'analisi di sensitività tramite i software Stata 12.0 (STATA, College Station, TX, USA) e RevMan 5.3 (Cochrane Collaboration, <http://ims.cochrane.org/revman>).

Nella meta-analisi sono stati inclusi undici studi randomizzati, di cui due in doppio cieco mentre i rimanenti erano open-label. Se confrontato con ATX, MPH manifesta una maggiore risposta (RR=1.14, 95% CI [1.09, 1.20]), una riduzione della disattenzione (SMD=-0.13, 95% CI [-0.25, -0.01]) e un più basso rischio di eventi avversi (sonnolenza: RR=0.17, 95% CI [0.11, 0.26]; nausea RR = 0.49; 95% CI [0.29, 0.85]; vomito RR = 0.41, 95% CI [0.27, 0.63]). Tuttavia, MPH presenta un elevato rischio di insonnia in confronto a ATX (RR = 2.27, 95% CI [1.63, 3.15], $p < 0.01$).

La migliore risposta da parte dei pazienti in trattamento con stimolanti deriverebbe dalla capacità che questi farmaci presentano nella stimolazione del neurone presinaptico al rilascio

addizionale di monoamine. I risultati derivanti da questa meta-analisi hanno mostrato come MPH sia superiore ad ATX (soprattutto le formulazioni a rilascio controllato o MPH associato all'ADHD-RS-IV). Tuttavia dal momento che la maggior parte degli studi sono stati condotti in paesi asiatici (es. Cina; India; Turchia), i risultati evidenziati potrebbero interessare principalmente queste popolazioni.

Il presente studio presenta una serie di limitazioni: una significativa eterogeneità evidenziata per diversi outcomes probabilmente causata sia dalla varietà di paesi in cui sono stati condotti gli studi ma anche dalla presenza di pazienti con differenti condizioni cliniche e di diversi disegni di studio attuati. In secondo luogo, in alcuni studi i casi di MPH e ATX risultano essere sproporzionati e questo potrebbe aver influito sulla correttezza del dato. In più, molti degli studi selezionati sono open-label e non in cieco; la durata del follow-up non è la stessa ma varia tra i 2 e i 12 mesi ed i pazienti non sono distinti in naïve e pazienti già in trattamento terapeutico. Non è stata condotta né una sotto-analisi per trattamenti terapeutici né un'analisi stratificata per dosi dovuta alla mancanza di sufficienti informazioni.

Dallo studio condotto, MPH risulta essere più efficace rispetto ad ATX nel trattamento dell'ADHD sia nei bambini che negli adolescenti, con un elevato tasso di risposta e una riduzione della disattenzione accompagnate da un ridotto rischio di eventi avversi, insonnia esclusa. Dal momento che il campione di popolazione analizzato negli studi è relativamente piccolo, sono necessari più studi clinici randomizzati con campioni più estesi per confermare i risultati trovati.

Parole chiave: eventi avversi; atomoxetina; metilfenidato; disordine da deficit di attenzione ed iperattività; linee guida; tasso di risposta.

Conflitto di interessi: nessun conflitto di interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici: Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. J Clin Exp Neuropsychol. 2017 Jan 4:1-12.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

L'uso di inalatori differenti con tecnica di erogazione diversa ha effetto negativo sul decorso di COPD

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

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia caratterizzata da diversi sintomi respiratori. Generalmente, la terapia si basa sul controllo dei sintomi e sulla prevenzione o riduzione della sua progressione attraverso il rilascio di farmaco a livello polmonare con l'utilizzo di nebulizzatore. Questi dispositivi per terapia inalatoria possono rilasciare alti dosaggi di farmaci ma di solito per il loro impiego richiedono tempo e maneggevolezza, sono costosi e comportano la perdita di grande quantità di farmaco durante l'uso. Gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate (MDI) sono compatti, facilmente trasportabili e ottimali per il rilascio di piccole quantità di farmaco con elevata velocità di erogazione. Il principale inconveniente legato all'uso degli MDI è la richiesta di una ottima coordinazione fra l'erogazione dell'aerosol e l'atto inspiratorio, che devono avvenire contemporaneamente. Per tale motivo gli MDI sono utilizzati con difficoltà sia dai bambini che dagli anziani. I dispositivi utilizzati per erogare polveri (DPI) sono di facile utilizzo perché non richiedono il coordinamento mano-respiro per l'erogazione della corretta dose. Studi recenti hanno evidenziato che l'efficacia di una terapia inalatoria è significativamente influenzata dalla non corretta manipolazione dell'inalatore con conseguente ridotta assunzione di farmaco da parte del paziente e peggioramento del decorso della BPCO. Attualmente, l'impatto di un non

corretto impiego dell'inalatore sull'esito della BPCO non è ancora stato studiato nella normale pratica clinica.

Considerando l'influenza del decorso della BPCO su qualità di vita e sopravvivenza, scopo dello studio è stato determinare la progressione di BPCO in termini di severità in due coorti di pazienti, una coorte in trattamento con dispositivi simili per metodologia d'uso (cioè uso di solo MDI o di solo DPI) e un'altra coorte in terapia con dispositivi di inalazione diversi per metodica d'impiego (cioè utilizzo misto di MDI e di DPI), al fine di sviluppare linee guida nella modalità di prescrizione della terapia.

Il presente studio osservazionale è stato eseguito su due coorti appaiate di pazienti estratti dall'*Optimum Patient Care Research Database* (OPCRD), una banca dati di cure primarie fornite da 550 medici di medicina generale (MMG) a oltre due milioni di pazienti in Gran Bretagna. Le due coorti dello studio differivano in termini di dispositivi per inalazione utilizzati dai pazienti che sono stati allocati nel gruppo "dispositivi simili" se usavano due o più inalatori con tecnica di erogazione analoga (cioè uso di solo MDI o di solo DPI), o nel gruppo "dispositivi misti" qualora tra gli inalatori impiegati almeno uno richiedesse una modalità di erogazione significativamente differente rispetto agli altri (cioè utilizzo misto di MDI e di DPI). Lo studio ha valutato i dati clinici di due anni, all'interno del periodo 2008-2015. I pazienti sono stati valutati l'anno precedente e quello successivo dal momento in cui erano soggetti ad una prescrizione di una terapia aggiuntiva per COPD. Come esito primario dell'analisi è stato considerato il tasso di esacerbazione della patologia come moderata/severa, misurato come incidenza del rischio relativo (IRR; aggiustato per uso di antibiotici, paracetamolo e diagnosi di asma). Come esito secondario è stato valutato l'utilizzo medio giornaliero di beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA). I criteri di inclusione sono stati: diagnosi di COPD; età ≥ 40 anni alla prima prescrizione medica per COPD; prima prescrizione con SABA o con agonisti muscarinici a breve durata d'azione (SAMA), o con beta-agonisti o agonisti muscarinici a lunga durata d'azione, da soli o in combinazione all'interno dello stesso dispositivo di inalazione; una o più prescrizione di terapia COPD con un ulteriore dispositivo inalatorio durante il primo o il secondo anno di osservazione (il solo cambiamento del dispositivo senza l'aggiunta di un altro dispositivo non determinava l'inclusione nello studio); almeno due anni di visite di controllo dal MMG. I fattori di esclusione sono stati: presenza d'uso inalatori misti o impiego di nebulizzatori prima dell'arruolamento nello studio.

Dalla banca dati OPCRD sono stati identificati 52.378 soggetti con COPD. L'accoppiamento delle due coorti 1:1 è stato eseguito sulle seguenti variabili: età, sesso, indice di massa corporea, fumatore, % di volume espiratorio massimo nel 1° secondo (FEV1) previsto, numero di esacerbazioni moderate/gravi nel primo anno, numero di tipologie di trattamenti per COPD, presenza di asma al primo anno di osservazione. Il campione finale dell'analisi è risultato essere composto da 8.225 pazienti per ogni coorte (età media = 67 ± 10 anni; 56.5% maschi; 36.8% fumatori). Il tasso di esacerbazioni della malattia è stato minore nei pazienti del gruppo "dispositivi simili" rispetto a quello della coorte "dispositivi misti" con IRR pari a 0.82 (IC95% = 0.80-0.84). Durante il secondo anno di osservazione, considerato come anno di esito, il 18.9% dei pazienti nella coorte "dispositivi simili" e il 16.4% dei pazienti nel gruppo "dispositivi misti" ha usato una dose giornaliera di SABA $>550 \mu\text{g}$. In generale, la coorte con "dispositivi simili" ha avuto minore probabilità di appartenere al gruppo di utilizzatori di SABA ad alte dosi rispetto ai soggetti del gruppo "dispositivi misti", con un OR=0.54 (95% CI: 0.51-0.57).

In conclusione, questo studio ha dimostrato che i pazienti che usano dispositivi con sistema di erogazione analogo (tutti MDI o tutti DPI) presentano esiti clinici migliori rispetto ai pazienti che usano dispositivi con sistemi di erogazione differenti. In particolare, i soggetti che impiegano dispositivi simili hanno un minor tasso di esacerbazioni e un ridotto uso di alte dosi di SABA, a suggerire un miglior controllo dei sintomi. Un'analisi approfondita sull'impiego di specifiche tipologie di DPI nella cura di COPD ha prodotto risultati paragonabili ai dati ottenuti dalla valutazione delle due coorti, ad indicare come la maneggevolezza d'uso dei singoli DPI è importante tanto quanto le differenze tra le due categorie di inalatori (MDI e DPI).

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, terapia inalatoria, erogatore di polveri per via

inalatoria.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato dalla Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Riferimento bibliografico:

Bosnic-Anticevich S, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 12: 59-71. doi: 10.2147/COPD.S117196.

Efficacia del dispositivo Zeneo®, un nuovo dispositivo senza ago, pre-riempito, monouso per la somministrazione intramuscolare: uno studio osservazionale

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'uso di auto-iniettori per la somministrazione intramuscolare di farmaci d'emergenza come l'adrenalina è una pratica clinica diffusa. Tuttavia, alcuni auto-iniettori presentano criticità sulla loro efficacia nel rilascio di farmaco in sede intramuscolare a causa della inadeguata lunghezza d'uso a cui si associano problemi d'uso legati alla potenziale scarsa *compliance* causata dall'ago stesso. Pertanto nuovi dispositivi con maggiore efficacia e caratterizzati da tecnologia senza ago suscitano largo interesse.

Zeneo® (*Crossject, Chenôve, France*) è un auto-iniettore pre-riempito, monouso e senza ago con cartuccia e specificatamente progettato per l'autosomministrazione. Il dispositivo lavora con a propulsione di gas tramite micro-ugelli (\varnothing 250-300 μ m). Alterando la pressione della propulsione è possibile somministrare una dose fissa di farmaco con profondità diversa così da adattarsi alla via di somministrazione intradermica, subcutanea o intramuscolare.

Scopo dello studio, prospettico, mono-centrico, su volontari sani, è stato valutare la profondità di somministrazione con il dispositivo calibrato per la somministrazione intramuscolare.

Lo studio, condotto tra il Giugno ed il Dicembre 2015 presso il Centre d'Investigation Clinique INSERM 1432, CHU Dijon-Bourgogne (FR), ha reclutato 37 volontari sani (19 uomini e 18 donne) di età compresa tra i 18 ed i 60 anni (età media 38 anni, range 20-58) e BMI medio di 27.0 kg/m² (range 21.2-30.8).

Alla visita di inclusione, oltre ad accertare lo stato clinico, sono state registrate altezza, peso e misure antropometriche quali dimensione del torace, anca e coscia. Durante la procedura, effettuata sotto monitoraggio, la cute è stata disinfettata con etanolo 60 % prima dell'iniezione di 0.625 ml di soluzione salina 0.9% nella coscia in posizione anterolaterale. L'iniezione, effettuata dal personale sanitario, è stata effettuata perpendicolarmente alla cute. La pressione dinamica del dispositivo è stata registrata attraverso un trasduttore collegato al dispositivo stesso così da registrare la pressione a 0.7 ms (Pinit) e quella dopo 2 ms (Pmax). Sette minuti dopo l'iniezione, i soggetti sono stati sottoposti a MRI per misurare la distanza cute-muscolo (STMD), lo spessore del derma e del sottocute al sito di iniezione, e la penetrazione massima del liquido iniettato. Dopo la procedura il soggetto è rimasto sotto osservazione per 1 h.

Outcome principali sono stati: l'STMD, la profondità di veicolazione ed il successo di penetrazione intramuscolare. Tra gli outcome secondari l'impatto delle caratteristiche antropometriche sulle performance del dispositivo. I dati di sicurezza raccolti, la compliance e il dolore sperimentati dal soggetto, non sono riportati da questo studio, ma come dichiarato dagli autori stessi saranno oggetto di un più ampio report.

I valori medi di STMD sono risultati di 18.6 mm (range 13.4-23.6 mm) nelle donne e 10.0 mm (range 5.0-21.7 mm) negli uomini, con una differenza di genere dovuta principalmente ad un maggiore spessore del sottocute nella donna. È stato osservato una maggiore STMD nei soggetti con BMI > 25 kg/m². La profondità media della penetrazione del liquido iniettato è stata di 30.1 mm (range 20.2-45.6 mm), con valori comparabili nell'uomo e nella donna.

La veicolazione intramuscolare è stata raggiunta con successo nel 95% dei pazienti. Nei casi in cui non la veicolazione intramuscolare non è stata ottenuta, questo non è risultato dovuto ad

una inadeguata profondità di iniezione. La pressione del dispositivo è risultata la maggiore determinante per la massima penetrazione muscolare.

Gli autori sottolineano come lo studio presenti alcune limitazioni quali, il carattere mono-centrico dello studio e la piccola popolazione inclusa, in cui peraltro, il 70% dei soggetti era sovrappeso ma non vi era rappresentanza sufficiente della popolazione obesa. A questo riguardo, gli autori evidenziano come la possibilità di variare la pressione applicata per ottenere una diversa profondità di penetrazione, caratteristica specifica del dispositivo in oggetto, dovrebbe permettere di adeguare l'uso del dispositivo a questa classe di soggetti. Altro limite importante la somministrazione da parte del personale sanitario che non permette di estrapolare i dati ad una situazione di auto-somministrazione. Inoltre, nello studio l'iniezione di salina è stata effettuata su cute nuda, e non in presenza di vestiti come avviene nella vita reale per la somministrazione di adrenalina. Infine, non è stato valutato il volume di salina veicolato al muscolo e la conseguente proporzione di soluzione depositatasi nel derma o nel sottocute. Al contempo tra punti di forza dello studio gli autori rimarcano l'uso della MRI per documentare la misura della STDM e la penetrazione nel tessuto muscolare.

Gli autori concludono che l'uso dell'auto-iniettore Zeneo® permette di raggiungere una veicolazione in profondità tale da assicurare il raggiungimento della sede intramuscolare sia in uomini che in donne ed indipendentemente dal BMI.

Parole chiave: auto-iniettori, somministrazione intramuscolare, tecnologia senza ago

Conflitto d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Crossject, ditta produttrice di Zeneo® e per la quale lavorano alcuni degli autori.

Riferimento bibliografico:

Bardou M et al. Efficacy of a Novel Prefilled, Single-Use, Needle-Free Device (Zeneo®) in Achieving Intramuscular Agent Delivery: An Observational Study. *Adv Ther.* 2017; 34:252-60.

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 Anna Bin (Università di Padova) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

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.