



## Newsletter numero 243 del 01.11.2018

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

### Sommario

- Efficacia e sicurezza di parecoxib nel ridurre il dolore e il consumo di oppioidi in seguito ad artroplastica totale del ginocchio: un metanalisi di RCT
- Prevenzione con zoledronato in donne anziane con osteopenia
- Efficacia e sicurezza della terapia a base di adalimumab dopo fallimento di altri agenti anti-TNFa per la psoriasi a placche: comportamento clinico nella pratica clinica nella vita reale
- L'era degli inibitori di PARP nella terapia del cancro ovarico: "Class Action" o no? Una meta-analisi e revisione sistematica della letteratura.
- Utilizzo del rivaroxaban per la tromboprofilassi post-ricovero per patologia medica

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

- Risultati clinici di pazienti con nutrizione parenterale domestica, che utilizzano taurolidina come blocco del catetere: uno studio di coorte a lungo termine
- Sicurezza e farmacocinetica di formulazione singola, doppia e tripla di farmaci antiretrovirali rilasciati da anelli-pod intravaginali disegnati per la prevenzione dell'infezione da HIV: studio clinico di Fase 1

**Efficacia e sicurezza di parecoxib nel ridurre il dolore e il consumo di oppioidi in seguito ad artroplastica totale del ginocchio: un metanalisi di RCT**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'artroplastica totale del ginocchio è un intervento chirurgico abbastanza comune (si stimano oltre 700 mila interventi all'anno in America) per il trattamento di malattie degenerative e artrite reumatica. Il dolore acuto post-operatorio associato all'intervento, oltre a prolungare il ricovero ospedaliero e ad aumentare il rischio di eventi tromboembolici (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare), se non trattato, può compromettere una buona prognosi, interferendo con la riabilitazione e diminuendo la funzionalità articolare e la qualità della vita, e trasformarsi in dolore cronico, a causa del prolungarsi di segnali nocicettivi periferici.

Gli anti-infiammatori inibitori selettivi della COX<sub>2</sub> sono ampiamente utilizzati in analgesia post-chirurgica, sia generale che ortopedica. Nello specifico, il trattamento con parecoxib potrebbe rappresentare una valida alternativa a infiltrazioni di anestetico locale, blocco del nervo femorale, analgesia intratecale e utilizzo di oppioidi per via endovenosa, alla luce di risultati di alcuni studi che ne hanno evidenziato un'efficacia simile alla morfina (4 mg ev) nella terapia del dolore e, somministrato per via endovenosa, un effetto analgesico simile al blocco del nervo periferico dopo intervento di artroplastica.

Lo scopo di questa metanalisi di trial clinici randomizzati e controllati (RCT) è di valutare l'efficacia e la sicurezza di parecoxib per via parenterale nel controllo del dolore post-operatorio in pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio.

La revisione della letteratura è stata eseguita in accordo alle linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e AMSTAR (*Assessing the methodological quality of systematic reviews*), consultando le banche dati EMBASE, PubMed, Cochrane library e Web of Science e restringendo la ricerca alla letteratura in lingua inglese prodotta fino ad Agosto 2018. Sono stati inclusi gli RCT effettuati su pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio, trattati per il controllo del dolore con parecoxib per via endovenosa e controllati verso placebo e dove gli *outcome* erano rappresentati da scala del dolore, consumo di oppioidi, livello di fattori locali dell'infiammazione, effetti avversi. Sono stati esclusi dalla ricerca abstract, case report, lettere ed editoriali, articoli provenienti da conferenze, studi retrospettivi, studi sperimentali su parametri biochimici, revisioni e studi in cui non era previsto il confronto con placebo.

Due ricercatori, in modo indipendente, hanno estratto i dati relativi a due principali variabili: 1) informazioni di base, incluso nome degli autori, anno di pubblicazione, disegno dello studio, trattamento, numerosità campionaria, sesso, età, durata del follow-up; 2) *outcome* clinici, compreso punteggio della scala del dolore, consumo di oppioidi, livello di fattori locali dell'infiammazione e comparsa di eventi avversi. Al fine di valutare la qualità degli RCT, sono stati identificati in ciascuno studio 7 potenziali bias, in accordo alla *Cochrane Collaboration's risk of bias tool*, tra cui: *selection bias* (relativi alla generazione e all'occultamento della lista di randomizzazione), *performing bias* (relativi al singolo o al doppio cieco), *detection bias* (relativi al mascheramento del valutatore), *attrition bias* (dovuti all'incompletezza dei dati), *reporting bias* (relativi alla selezione dei risultati riportati) e altri bias. La possibilità di trovare una di queste distorsioni è stata classificata come bassa, dubbia o alta.

Sono stati applicati i test del  $\chi^2$  e di Higgins  $I^2$ \* per valutare l'eterogeneità tra gli studi e determinare il tipo di modello da applicare per le analisi combinate. Con valori di  $I^2 > 50\%$  e  $P\text{-value} < 0,05$ , che indicavano un'alta eterogeneità tra gli studi, è stato applicato il *modello a effetto-random\**, mentre con risultati di  $I^2 < 50\%$  e  $P\text{-value} > 0,05$ , indicanti una minima eterogeneità dei dati, è stato applicato il *modello a effetto-fisso\**.

La metanalisi è stata condotta su un totale di 418 pazienti con età media di 68,3 anni (range 64-75) inclusi in 4 RCT, selezionati tra i 215 inizialmente identificati, con un follow-up che durava da una settimana a tre mesi. In ciascuno studio, le caratteristiche della popolazione non differivano tra i due gruppi. Tutti e quattro gli studi presentavano minime possibilità di *reporting*, *attrition*, *selection* (rispetto alla generazione di sequenze casuali) e altri bias, ma presentavano alcune divergenze su *performing*, *detection* e *selection bias* (relativo all'occultamento della lista di randomizzazione).

In termini di "dolore al ginocchio", tutti gli studi avevano riportato punteggi della scala del dolore a 6, 12 e 24 ore dall'intervento. È stato applicato il modello *random-effect*, alla luce dell'elevato indice di eterogeneità relativamente a questi valori (rispettivamente,  $I^2$  pari a 96,7%, 90,6% e 87,5%). Sono emerse differenze significative tra i due gruppi e, nello specifico, quello trattato con parecoxib ha mostrato una minore percezione del dolore a 6 ore (*Differenza media pesata* = -1,16; IC 95%: -1,90 - 0,41;  $P = 0,002$ ), a 12 ore (-0,89; -1,36 - 0,43;  $P < 0,001$ ) e, ancora, a 24 ore (-0,44; -0,83 - 0,04;  $P = 0,029$ ).

Due studi su quattro presentavano risultati sul consumo di morfina. Anche in questo caso, visto l'alto grado di eterogeneità ( $I^2 = 91,9\%$ ,  $P < 0,01$ ), è stato applicato il modello *random-effect* ed è emersa una riduzione significativa del consumo di morfina nel gruppo trattato con parecoxib rispetto a placebo (*Differenza media pesata* = -7,51; IC 95%: -8,33 to -6,68;  $P < 0,001$ ).

Risultati simili, combinati da tre studi, sono stati osservati in termini di livelli di interleuchina-6 nel sito infiammatorio dopo artroplastica totale del ginocchio (*Differenza media pesata* = -2,80; IC 95%: -5,14 e -0,46;  $P = 0,019$ ).

Dall'analisi combinata dei quattro studi, non sono, invece, emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di sicurezza (*Rate Difference* = 0,03; -0,01 - 0,07;  $P = 0,142$ ). A differenza delle precedenti analisi, essendoci omogeneità di questi risultati riportati dagli studi ( $I^2 = 0\%$ ;  $P = 0,615$ ), è stato adottato un modello a effetto fisso. Gli eventi avversi più comunemente osservati comprendevano nausea, vomito, mal di testa e prurito.

Somministrazioni di parecoxib per via endovenosa nel management del dolore post-operatorio da artroplastica totale del ginocchio sono risultate più efficaci del placebo nel ridurre il dolore, il consumo di oppioidi, la concentrazione di interleuchina-6 a livello dell'articolazione a fronte di nessun aumento del rischio di eventi avversi.

Alla luce di alcuni limiti di questa metanalisi, tra cui il numero ridotto di studi inclusi e, quindi, la scarsa numerosità campionaria totale, la notevole eterogeneità tra gli studi e la breve durata del follow-up, è necessario effettuare ulteriori studi su una casistica più ampia per confermare tali conclusioni.

**Parole chiave:** parecoxib, artroplastica totale del ginocchio, dolore post-operatorio, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Du X, Gu J. The efficacy and safety of parecoxib for reducing pain and opioid consumption following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery* (2018). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.09.017>

Note: **Chi<sup>2</sup>** e **Higgins I<sup>2</sup>** sono test per valutare l'eterogeneità tra diversi studi in una metanalisi e misurano la proporzione di inconsistenze dei singoli studi che non può essere spiegata dall'errore di campionamento. **Modello ad effetti fissi** (fixed effects) e **modello ad effetti casuali** (random effects) sono delle tecniche statistiche utilizzate per combinare gli effect size dei vari studi in una metanalisi, adottati in base alla presenza o meno di eterogeneità: quello ad effetti fissi esclude nel calcolo della stima complessiva l'eventuale eterogeneità, mentre il modello ad effetti casuali la include, quindi, la stima complessiva così ottenuta avrà intervalli di confidenza più ampi.

#### Prevenzione con zoledronato in donne anziane con osteopenia

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

I bifosfonati sono la principale classe di farmaci utilizzati nella gestione dell'osteoporosi postmenopausale e hanno dimostrato di prevenire le fratture. Tale prevenzione è stata osservata più chiaramente in pazienti con osteoporosi, definita da un punteggio T di densità ossea inferiore a -2.5 o dalla presenza di fratture vertebrali prevalenti. Rimane da chiarire se i bifosfonati siano efficaci nei pazienti con osteopenia. Tuttavia, il trattamento di soli pazienti con osteoporosi ha solo una capacità limitata di ridurre il numero totale di fratture, poiché le fratture tendono a verificarsi nelle donne la cui densità minerale ossea è nell'intervallo osteopenico. Inoltre, mancano prove consistenti che dimostrino che la prevenzione delle

fratture è possibile nei pazienti con osteopenia. I risultati di uno studio riportato da Cummings et al. non ha mostrato un rischio significativamente inferiore di fratture cliniche con alendronato rispetto al placebo tra le donne con osteopenia, sebbene sia stata osservata la prevenzione delle fratture tra le donne con osteoporosi. Al contrario, i risultati raccolti da studi sul risedronato hanno suggerito una prevenzione della frattura tra pazienti che hanno avuto osteopenia e il trattamento con clodronato sembra ridurre l'incidenza delle fratture totali tra le donne residenti in comunità oltre i 75 anni, la cui partecipazione allo studio non era basata sulla presenza o assenza di osteoporosi. Molti pazienti ad alto rischio di frattura non hanno punteggi T inferiori a -2,5 ma hanno piuttosto osteopenia in combinazione con altri fattori di rischio, come l'età. L'intervento in questi pazienti manca attualmente di una base di evidenza adeguata. Il zoledronato viene somministrato per iniezione endovenosa a intervalli di 1 anno o più, è preferito rispetto ai bifosfonati orali da parte della maggioranza dei pazienti e ha avuto un soddisfacente profilo di sicurezza.

Questo studio si è proposto di valutare gli effetti dello zoledronato sulle fratture nelle donne in postmenopausa con densità minerale ossea dell'anca caratterizzata come osteopenia.

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo per determinare l'efficacia di zoledronato nella prevenzione delle fratture nelle donne in età postmenopausale (65 anni o più). Un totale di 2000 donne sono state reclutate con l'uso dei registri elettorali della regione di Auckland in Nuova Zelanda e sono state assegnate casualmente, in un rapporto 1: 1, a ricevere quattro infusioni di zoledronato alla dose di 5 mg (gruppo zoledronato) o normale soluzione salina (gruppo placebo), confezionato in contenitori identici, a intervalli di 18 mesi.

Le donne che non stavano già assumendo supplementi di vitamina D hanno ricevuto una singola dose orale di colecalciferolo (2,5 mg [100.000 UI]) almeno 1 settimana prima della loro prima infusione e successivamente hanno ricevuto colecalciferolo alla dose di 0,25 mg al mese per la durata del trial. È stato consigliato un apporto dietetico di calcio di 1 g al giorno, ma non sono stati forniti integratori di calcio. Le procedure sperimentali si sono svolte presso il Centro di ricerca clinica, Università di Auckland, che i partecipanti hanno visitato ogni 18 mesi.

Le partecipanti eleggibili erano donne in post-menopausa ambulatoriale di età pari o superiore a 65 anni, con un punteggio T compreso tra -1,0 e -2,5 a livello dell'anca totale o del collo del femore su ciascun lato; entrambi i fianchi sono stati valutati in tutti i pazienti. Un punteggio T inferiore a -2,5 in un sito dell'anca (collo dell'anca o del collo femorale totale su entrambi i lati) non ha precluso la partecipazione allo studio, purché un altro sito dell'anca abbia soddisfatto i criteri, inclusi i pazienti all'interfaccia tra osteopenia e osteoporosi. La presenza di osteoporosi spinale non rappresentava un criterio di esclusione purché il punteggio T fosse superiore a -3,0. Altri criteri di esclusione erano una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 30 ml al minuto per 1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea, malattia sistemica maggiore, cancro nei 2 anni precedenti, malattia ossea metabolica o uso regolare di farmaci l'anno precedente (compresi bifosfonati, estrogeni, anti-estrogeni e prednisone alla dose di 2,5 mg o maggiore al giorno o equivalente).

L'endpoint primario è stato la valutazione della prima occorrenza di una frattura da fragilità. Le fratture da fragilità sono state definite come qualsiasi frattura non vertebrale (escluse fratture delle dita dei piedi, ossa metatarsali, dita, ossa metacarpali, cranio, ossa facciali e mandibola) e fratture vertebrali confermate da prove radiografiche. La gravità del trauma che ha portato alla frattura non faceva parte della definizione di frattura da fragilità. Gli endpoint secondari erano il verificarsi di una frattura (clinica) sintomatica, l'insorgenza di una frattura vertebrale, il cambiamento di altezza e il decesso. Sia il tempo alla prima occorrenza di frattura che l'incidenza di frattura sono stati valutati per tutti gli endpoint, ad eccezione della frattura vertebrale. L'insorgenza di frattura da fragilità non vertebrale, frattura vertebrale sintomatica, frattura dell'anca e frattura dell'avambraccio o del polso rappresentavano endpoint esplorativi prespecificati. Le fratture patologiche sono state escluse da tutti gli endpoint dello studio. Alla luce delle precedenti scoperte con zoledronato, i seguenti eventi avversi sono stati prespecificati per l'analisi: morte, morte improvvisa, infarto miocardico, rivascolarizzazione dell'arteria coronaria, ictus, attacco ischemico transitorio, cancro, osteonecrosi della mascella, fibrillazione atriale e qualsiasi componente di eventi vascolari: morte improvvisa, infarto miocardico, rivascolarizzazione dell'arteria coronaria o ictus.

I partecipanti hanno registrato fratture, eventi avversi e cambiamenti nei farmaci in un questionario trimestrale e sono stati anche invitati a segnalare immediatamente le fratture. Nei casi in cui un partecipante è stato ricoverato in ospedale, un investigatore ha confermato le diagnosi direttamente dalle cartelle cliniche del partecipante e ha esaminato queste informazioni con un altro investigatore in caso di dubbio. Alla conclusione del trial, lo stato vitale di tutti i partecipanti è stato confermato con l'uso di un database nazionale dei decessi. Le fratture sintomatiche sono state confermate da rapporti radiologici o dalla revisione delle radiografie se i rapporti erano equivoci. Le fratture vertebrali sintomatiche sono state confermate mediante valutazione morfometrica vertebrale. Le radiografie della colonna vertebrale laterale sono state ottenute al basale e a 3 anni e 6 anni per la morfometria vertebrale. Le immagini digitali sono state valutate semiquantitativamente da un radiologo. Nei casi in cui tale valutazione suggeriva una frattura incidente, è stata misurata l'altezza del corpo vertebrale. Una diminuzione dell'altezza del  $\geq 20\%$  o  $\geq 4$  mm indicava una frattura incidente. L'altezza è stata misurata in triplicato con uno stadiometro Harpenden al basale e a 3 anni e 6 anni, ed è stata utilizzata la media delle tre misurazioni. Tutte le fratture femorali, escluse quelle dell'anca, sono state esaminate per determinare se soddisfassero i criteri per "fratture femorali atipiche". Sono stati, infine, valutati la densità minerale ossea e i marker di turnover osseo (cross-link di collagene carbossi-terminale, N-propeptide procollagene di tipo 1).

I partecipanti sono stati arruolati da settembre 2009 a ottobre 2011. L'ultima visita è avvenuta nel mese di gennaio 2018. I risultati finali del follow-up (al termine del trial a 6 anni o fino a morte) erano disponibili nel 97% dei partecipanti per il gruppo placebo e nel 96% dei partecipanti per il gruppo zoledronato. Le analisi si sono basate su 5899 anni-donna di follow-up nel gruppo placebo e su 5940 anni-donna di follow-up nel gruppo zoledronato. Il numero di partecipanti che hanno ricevuto una sola infusione di zoledronato o placebo è stato maggiore nel gruppo zoledronato rispetto al gruppo placebo (86 vs 42,  $P < 0,001$ ). Nel gruppo trattato con zoledronato, 56 donne hanno rifiutato di ricevere la seconda infusione a causa di una risposta in fase acuta dopo la prima infusione e altre 6 donne non hanno ricevuto la seconda infusione a causa dell'irite. Nel gruppo placebo, una seconda infusione è stata rifiutata da 5 donne a causa di una risposta di fase acuta dopo la prima infusione; non ci sono stati casi di irite. Durante lo studio, il trattamento con bifosfonati è stato avviato in 115 donne nel gruppo placebo (13, 29, 42 e 31 donne nel primo-quarto trimestre dello studio, rispettivamente) e in 33 donne nel gruppo zoledronato (6, 8, 5 e 14 donne nei rispettivi trimestri). Le caratteristiche demografiche e cliniche delle partecipanti al basale erano simili nei due gruppi.

Una frattura da fragilità si è verificata in 190 donne nel gruppo placebo (227 fratture) e in 122 donne nel gruppo zoledronato (131 fratture) (HR con zoledronato: 0,63;  $P < 0,001$ ). Il numero di donne che avrebbero dovuto essere trattate per 6 anni per prevenire l'insorgenza di una frattura da fragilità in 1 donna era 15, e il numero che avrebbe dovuto essere trattato per prevenire l'insorgenza di una singola frattura da fragilità era 10. L'effetto del trattamento era indipendente dallo stato di frattura vertebrale al basale ( $P = 0,27$  per l'interazione) e il rapporto di rischio con zoledronato era 0,65 tra i partecipanti che non avevano una frattura vertebrale prevalente. Un totale di 163 donne presentava un punteggio T basale (a livello della spina dorsale, dell'anca totale o del collo del femore) inferiore a -2,5, quindi si poteva ritenere che avesse avuto osteoporosi; quando i dati di queste partecipanti sono stati esclusi dall'analisi dell'endpoint primario, il RR con zoledronato era 0,63. Un totale di 707 donne ha avuto un rischio di base di frattura dell'anca superiore al 3% o un rischio di base di frattura osteoporotica superiore al 20%; quando i dati di queste partecipanti sono stati esclusi, il rapporto di rischio con zoledronato era 0,60.

Escludendo i dati di tutte queste donne più quelle con una storia di fratture non vertebrali dopo i 45 anni, il rischio di fratture totali da fragilità e fratture non vertebrali era ancora inferiore con zoledronato rispetto al placebo (HR: 0,60 con zoledronato per fratture totali da fragilità, RR: 0,57 con zoledronato per fratture da fragilità non vertebrale).

Per l'endpoint secondario della frattura sintomatica, il RR con zoledronato era 0,73 ( $P=0,003$ ) e il numero di donne che avrebbero dovuto essere trattate per prevenire l'insorgenza di una frattura sintomatica in 1 donna era di 20. Il rischio di una frattura vertebrale era anche inferiore nel gruppo zoledronato rispetto al gruppo placebo (OR: 0,45;  $P = 0,002$ ), così come il rischio di perdita di altezza. Nel gruppo placebo, 368 donne su 890 hanno perso almeno 1 cm di altezza rispetto a 292 su 908 donne nel gruppo zoledronato (OR: 0,67 con zoledronato).

Le analisi degli endpoint esplorativi hanno mostrato anche un rischio di frattura inferiore con zoledronato rispetto al placebo per fratture da fragilità non vertebrale (HR: 0,66 con zoledronato; P= 0,001), fratture vertebrali sintomatiche (HR: 0,41 con zoledronato; P = 0,004) e fratture dell'avambraccio o del polso (HR: 0,56 con zoledronato; P = 0,001); tuttavia, il rischio di fratture dell'anca non era significativamente inferiore con zoledronato rispetto al placebo (HR: 0,66).

Le differenze di densità minerale ossea tra i gruppi sono state osservate per anno, con qualche ulteriore separazione tra i gruppi nei 3 anni successivi alla sperimentazione. Nel gruppo placebo, le concentrazioni sieriche dei marker di turnover osseo non sono cambiate significativamente nel corso dello studio. Alla fine dello studio, la concentrazione media di N-propeptide di tipo 1 del procollagene era inferiore del 37% nel gruppo trattato con zoledronato rispetto al gruppo placebo e la concentrazione media di legami crociati del collagene carbossi-terminale era inferiore del 50% (P <0,001).

Un totale di 1017 eventi avversi gravi sono stati riportati in 443 partecipanti nel gruppo placebo e 820 eventi avversi gravi sono stati riportati in 400 partecipanti al gruppo zoledronato (OR: 0,84 con zoledronato). Questi eventi includevano fratture che hanno provocato il ricovero in ospedale. Quando gli eventi avversi gravi sono stati raggruppati in base ai criteri MedDRA, solo le neoplasie e le lesioni (incluse le fratture) avevano intervalli di confidenza che non superavano 1. Il rapporto di probabilità per morte era 0,65 con zoledronato e il rapporto di probabilità per il cancro era 0,67. Tra i 68 decessi verificatisi tra la randomizzazione e l'anno 6 dello studio, 41 provenivano da neoplasie (25 nel gruppo placebo e 16 nel gruppo zoledronato), 8 erano da ictus (7 nel gruppo placebo e 1 nel gruppo zoledronato (OR: 0,14 con zoledronato) e 7 provenivano da eventi cardiaci (3 nel gruppo placebo e 4 nel gruppo zoledronato). In entrambi i gruppi non sono state riportate fratture femorali atipiche o casi di osteonecrosi della mandibola.

Questo studio ha dimostrato che la somministrazione di zoledronato ogni 18 mesi per 6 anni riduce il rischio di fratture da fragilità (sia vertebrali che non vertebrali) nelle donne anziane con densità minerale ossea dell'anca con osteopenia, rispetto alle donne che hanno ricevuto placebo.

Punti di forza dello studio: elevata potenza per l'endpoint primario, lunga durata ed elevata compliance dei partecipanti. Nel gruppo placebo, il trattamento con bifosfonati è stato avviato nell'11,5% dei partecipanti (rispetto al 3,3% dei partecipanti al gruppo zoledronato), pertanto le stime del beneficio sono conservative. La durata della sperimentazione ha indicato che l'intervento può essere sostenuto a lungo termine nella pratica clinica. Dei 22 punti finali secondari e esplorativi prespecificati nello studio, approssimativamente 1 potrebbe essere previsto sulla sola base del caso. Il nostro studio ha coinvolto solo le donne che avevano 65 anni o più e avevano una densità minerale ossea dell'anca caratterizzata da osteopenia, quindi i risultati non dovrebbero essere estrapolati a donne, uomini o persone più giovani che hanno una normale densità minerale ossea.

**Parole chiave:** osteopenia, zoledronato, studio randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto dei grant e onorari personali dal Health Research Council of New Zealand e da alcune aziende farmaceutiche

**Riferimento bibliografico:** Reid, IR. et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. NEJM (2018), DOI: 10.1056/NEJMoa1808082

**Efficacia e sicurezza della terapia a base di adalimumab dopo fallimento di altri agenti anti-TNFa per la psoriasi a placche: comportamento clinico nella pratica clinica nella vita reale**

*A cura del Dott. Luca Gallelli*

I farmaci biologici hanno migliorato drasticamente gli outcome clinici nel trattamento della psoriasi, sebbene in alcuni pazienti tali farmaci possano associarsi a inefficacia terapeutica, consentendo, dunque, ai clinici di considerare la variazione del dosaggio, l'interruzione del trattamento e l'utilizzo di altri agenti biologici o in alternativa di altri farmaci tradizionali. Nella pratica clinica è comunque molto più comune lo switch dal farmaco biologico ad un altro farmaco di seconda linea.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di adalimumab nel trattamento della psoriasi a placche dopo fallimento di altri agenti anti-TNF-alfa di prima linea, è stato condotto lo studio SAFARI (*Switching-to-Adalimumab-after-Failure-of-other-Anti-TNF $\alpha$ -agents for-plaque-type-psoriasis*).

È stato effettuato uno studio retrospettivo su un gruppo di pazienti con psoriasi a placche afferenti a 4 centri accademici italiani (Cagliari, Firenze, Perugia, Roma "Tor Vergata") da gennaio 2010 a dicembre 2014, trattati con adalimumab per almeno 48 settimane e precedentemente trattati con un primo ciclo biologico di infliximab o etanercept. I dati dei singoli pazienti, le caratteristiche della malattia il punteggio PASI, gli effetti clinici e le reazioni avverse sono stati raccolti in cartelle cliniche. Inoltre, sono state registrate le caratteristiche di fallimento di etanercept e infliximab e il comportamento del medico durante il fallimento (co-medicazione, aumento della dose). La valutazione dell'efficacia è stata eseguita considerando la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del punteggio PASI > 75% / 90% / 100% rispetto al basale (PASI75, PASI90, PASI100, rispettivamente) alle settimane 24/12/48. Nello studio sono stati inclusi 115 pazienti, di cui 70 hanno presentato un fallimento terapeutico che ha indotto lo switch da etanercept o infliximab ad adalimumab. Lo switch ad adalimumab è stato eseguito in 70 soggetti, mentre 25 pazienti sono stati trattati con una co-medicazione e 11 pazienti sono stati sottoposti a una strategia di aumento della dose. Tra la popolazione studiata, riferendosi all'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier, etanercept e i pazienti con infliximab hanno raggiunto un fallimento del trattamento nel tempo medio di 100,3 settimane (IC al 95%: 83,5-117,1), con il 25% dei pazienti che hanno fallito prima delle 24 settimane, il 50% prima delle 64 settimane, il 75% prima di 156 settimane. Dopo lo switch ad adalimumab, l'efficacia del farmaco è stata costante alla settimana 12 e 24 con un ulteriore miglioramento significativo alla settimana 48 con una percentuale di pazienti che raggiungono PASI75 / PASI90 / PASI100 dell'83,3%, 71,6%, 56,9%, rispettivamente.

In conclusione, i risultati di tale studio osservazionale dimostrano un buon profilo di efficacia di adalimumab a 5 anni, dimostrando la validità clinica dello switch tra i diversi farmaci anti-TNF $\alpha$ .

**Parole chiave:** Anti TNF-alfa, psoriasi, studio retrospettivo, fallimento terapeutico

**Conflitto di interessi:** Tutti gli autori hanno dichiarato conflitti di interessi (attività di *speakers* o *consultants* presso varie aziende farmaceutiche)

**Riferimenti bibliografici:** *Esposito et al., Efficacy and safety of Adalimumab after failure of other anti-TNF $\alpha$  agents for plaque-type psoriasis: clinician behaviour in real life clinical practice Journal of Dermatological Treatment (2018)*

**L'era degli inibitori di PARP nella terapia del cancro ovarico: "Class Action" o no? Una meta-analisi e revisione sistematica della letteratura**  
A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il carboplatino rappresenta la pietra miliare del trattamento del cancro ovarico epiteliale (EOC), pertanto la risposta al platino è il principale fattore prognostico. Tra i pazienti che rispondono al platino, il 40% è portatore di una mutazione germinale o somatica di BRCA1/2. In questo contesto, una nuova classe di farmaci gli inibitori di PARP (PARPis), ha manifestato un miglioramento significativo del controllo a lungo termine della malattia. Infatti si è osservato

che quando la sensibilità al platino si associa ad una familiarità ed a coinvolgimento viscerale questa condizione è definita "BRCA-ness phenotype". In questi pazienti c'è un incremento della dipendenza dalla via di riparazione del singolo filamento di DNA della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP) poiché in queste cellule manca la capacità di riparare le mutazioni a danni spontanei e indotti al DNA. I PARPi sono piccole molecole che inibiscono il dominio catalitico ed evitano il legame tra PARP e il DNA a singolo filamento. Sono stati condotti diversi trials clinici sulla base della sensibilità delle cellule di EOC a questa classe di farmaci che hanno dimostrato efficacia clinica significativa con un buon profilo di sicurezza.

Scopo di questa revisione sistematica della letteratura è stato quello di esaminare mediante analisi aggregata l'impatto dei PARPi nel trattamento terapeutico del cancro ovarico epiteliale (EOC) e di valutarne l'effetto mediante approccio meta-analitico.

È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura ed una meta-analisi di tutti i trials clinici, selezionati mediante ricerca sul database "Pubmed" e da abstracts dei principali Congressi sul cancro. L'intervallo di tempo considerato è stato gennaio 2008 - aprile 2018. L'endpoint primario è stato la progressione libera da sopravvivenza (PFS), mentre gli end-point secondari erano le varie tossicità. L'Hazard ratios (HRs) della PFS, insieme agli intervalli di confidenza ed al rapporto di rischio del grado di tossicità 3-4, sono stati estrapolati da studi precedenti ed inclusi nella presente analisi. La meta-analisi è stata condotta anche al fine di paragonare indirettamente l'efficacia di differenti PARPi in pazienti con EOC.

Sono stati selezionati ed inclusi nell'analisi finale 5 trials randomizzati per un totale di 1839. In particolare, sono stati valutati una coorte di 871 pazienti con BRCA-mutant con un HR pooled pari a 0.25 (95%CI 0.21-0.31) ed una coorte con BRCA-wild type (836 pazienti) con un pooled HR pari a 0.41 (95%CI 0.31-0.55), rispettivamente. Per quel che riguarda il profilo di sicurezza non si osservavano differenze in tutti i gradi di tossicità, comunque, prendendo in considerazione le tossicità di 3-4 grado e gli eventi avversi severi SAEs (severe adverse events), si evince che i pazienti che ricevevano rucaparib riportavano un numero maggiore di eventi di dolore addominale, mentre i pazienti che ricevevano niraparib manifestavano una maggiore percentuale di tossicità di natura ematica, lasciando ipotizzare un effetto farmaco-specifico. Nelle comparazioni indirette, non si rilevavano differenze significative sulla PFS per i diversi agenti.

Conclusione: Questo studio conferma un beneficio significativo nella sopravvivenza dei pazienti con EOC che ricevevano trattamento terapeutico con PARPi con un "class effect" sulla base di un ristretto CI e comparazioni indirette nei differenti gruppi. Pertanto si sottolinea che questa strategia rappresenta un valore aggiunto nei pazienti con BRCA-mutato poiché i test genetici consentono una migliore selezione dei pazienti e dei PARPi da utilizzare.

**Riferimento bibliografico:** The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis  
Nicoletta Staropolia, Domenico Ciliberto, Teresa Del Giudice, Eleonora Iuliano, Maria Cucè, Francesco Grillone, Angela Salvino, Vito Barbieri, Antonio Russo, Pierfrancesco Tassone, Pierosandro Tagliaferri, *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 131 (2018) 83-89

**Conflitto di interessi:** Il presente lavoro ha ricevuto supporto finanziario dal programma PhD dell'Università della Magna Graecia: "molecular oncology and translational and innovative medical and surgical techniques". Gli autori dichiarano nessun conflitto d'interesse.

### Utilizzo del rivaroxaban per la tromboprofilassi post-ricovero per patologia medica

A cura del Dott. Andrea Ballerini

I pazienti ospedalizzati per malattie acute, come l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza respiratoria, l'ictus, le malattie infettive o infiammatorie, sono a rischio aumentato di tromboembolismo venoso. I punteggi di rischio tromboembolico convalidati includono fattori

aggiuntivi come la mancanza di mobilità, l'età avanzata, il cancro, un precedente episodio di tromboembolia venosa e livelli elevati di D-dimero.

La profilassi anticoagulante riduce il rischio di tromboembolismo venoso in ospedale del 50-60%, ma viene raramente continuata dopo la dimissione, conformemente alle attuali linee guida. Il rischio di tromboembolia venosa sintomatica, inclusa l'embolia polmonare fatale, persiste per 6 settimane o più dopo la dimissione ospedaliera. Studi precedenti di tromboprolifassi estesa al periodo post-ricovero hanno mostrato un aumento dei sanguinamenti maggiori o un possibile beneficio che si basa principalmente sulla riduzione del rischio di trombosi venosa profonda.

I pazienti ospedalizzati per motivi clinici hanno un rischio aumentato di tromboembolia venosa dopo la dimissione, ma non è ancora chiaro quale possa essere il beneficio della tromboprolifassi. Questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban somministrato per 45 giorni dalla fine del ricovero.

Lo studio MARINER (Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban versus Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolic Risk) è stato una sperimentazione clinica randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo e multinazionale. Lo studio è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale o il comitato etico di ciascuno dei 671 centri partecipanti. Il coordinamento ed il supporto per l'esecuzione del trial clinico sono stati forniti da un'organizzazione di ricerca accademica (CPC Clinical Research), Worldwide Clinical Trials e dalla leadership accademica del gruppo Antithrombotic Trials Leadership and Steering (ATLAS). Un comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha periodicamente esaminato i risultati dello studio e gli eventi avversi. Lo sponsor ha eseguito l'analisi statistica in collaborazione con il comitato esecutivo.

Lo studio ha arruolato pazienti che avevano 40 anni o più e che erano stati ospedalizzati per almeno 3 e non più di 10 giorni consecutivi per una delle seguenti condizioni cliniche: insufficienza cardiaca con una frazione di eiezione ventricolare sinistra del 45% o inferiore, insufficienza respiratoria acuta o esacerbazione della malattia polmonare ostruttiva cronica, ictus ischemico acuto o malattia infettiva acuta o infiammatoria, comprese le malattie reumatiche. I pazienti eleggibili dovevano anche avere fattori di rischio aggiuntivi per il tromboembolismo venoso come indicato dal registro internazionale di prevenzione medica modificato. Sono stati considerati reclutabili pazienti con un punteggio di rischio di tromboembolismo venoso (IMPROVE) di 4 o superiore (i punteggi vanno da 0 a 10, con punteggi più alti che indicano un rischio più elevato di tromboembolismo venoso, ed una differenza minima clinicamente importante di 2) o un punteggio di rischio di 2 o 3 più livelli di D-dimero plasmatico di più del doppio del limite superiore dell'intervallo normale. I pazienti eleggibili dovevano aver ricevuto anche una tromboprolifassi con eparina a basso peso molecolare o eparina non frazionata durante il ricovero che ha preceduto l'arruolamento.

Sono stati esclusi i pazienti che presentavano una condizione trattata con anticoagulante o doppia terapia antiaggregante o se avevano un tumore attivo, una storia di sanguinamento recente (entro 3 mesi) o un alto rischio di sanguinamento o controindicazioni per l'utilizzo del rivaroxaban.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 per ricevere rivaroxaban o placebo. La randomizzazione è stata eseguita il giorno della dimissione dall'ospedale o il giorno successivo, con l'uso di un sistema interattivo basato sul web, con stratificazione in base alla clearance renale della creatinina ( $\geq 30$  e  $< 50$  ml al minuto o  $\geq 50$  ml al minuto). Il regime di rivaroxaban era di 10 mg una volta al giorno per i pazienti con clearance della creatinina di almeno 50 ml al minuto o 7,5 mg presi una volta al giorno per i pazienti con clearance della creatinina di almeno 30 ma inferiore a 50 ml al minuto. La prima dose di rivaroxaban o placebo è stata somministrata il più presto possibile dopo la randomizzazione e non oltre il giorno successivo. I pazienti sono stati poi seguiti per 45 giorni dopo la dimissione. Questa durata è stata scelta poiché studi precedenti avevano mostrato che circa il 75% degli eventi tromboembolici venosi post-ospedalieri si verificava nei 45 giorni dopo la dimissione.

Tutti i pazienti sono stati contattati a circa 7 giorni (intervallo da 5 a 12), 21 giorni (intervallo da 18 a 28) e 45 giorni (intervallo da 45 a 49) dopo la randomizzazione. Ad ogni contatto è stata completata una revisione degli eventi di sospetto esito clinico e la valutazione dei

sintomi. Tutti i pazienti sono stati contattati per un follow-up di sicurezza intorno al giorno 75 (intervallo, da 70 a 80).

L'outcome primario di efficacia era il composito di qualsiasi tromboembolia venosa sintomatica (cioè trombosi venosa profonda nelle gambe o embolia polmonare non fatale) o morte correlata al tromboembolismo venoso. I risultati di efficacia secondaria pre-specificati erano i due componenti dell'esito primario analizzati separatamente; il composito di tromboembolismo venoso sintomatico non fatale o morte per qualsiasi causa; il composito di tromboembolia venosa sintomatica non fatale, infarto miocardico, ictus non emorragico o morte cardiovascolare; e morte per qualsiasi causa. La presenza di sanguinamenti maggiori è stata considerata come outcome principale per valutare la sicurezza.

L'analisi di efficacia è stata condotta sulla popolazione intention-to-treat, includendo tutti i dati e gli esiti dalla randomizzazione fino al giorno 45. L'outcome primario di efficacia è stato analizzato sulla base del tempo dalla randomizzazione alla prima occorrenza dell'evento clinico. L'ipotesi è stata testata con un modello di rischio proporzionale di Cox, stratificato in base alla clearance della creatinina e con il regime randomizzato assegnato come unica covariata. Le curve time-to-event sono state calcolate con il metodo Kaplan-Meier.

Da giugno 2014 a gennaio 2018, sono stati randomizzati 12.024 pazienti in 671 centri in 36 paesi. Le caratteristiche di base dei pazienti erano simili nei due gruppi di studio. Il trattamento con rivaroxaban o placebo è stato interrotto prima della conclusione dello studio (45 giorni di terapia) nell'8,9% dei pazienti. L'interruzione temporanea del regime si è verificata in 176 pazienti (2,9%) assegnati a rivaroxaban ed in 183 pazienti (3,1%) assegnati al placebo.

L'outcome primario di efficacia (evento di tromboembolia venosa sintomatica o morte correlata al tromboembolismo venoso) si è verificato in 50 (0,83%) su 6007 pazienti nel gruppo rivaroxaban e in 66 (1,10%) su 6012 pazienti nel gruppo placebo (HR 0,76; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,52 a 1,09;  $P = 0,14$ ) con una differenza di rischio (rivaroxaban meno placebo) di -0,27 punti percentuali (IC 95%, da -0,61 a 0,08). Non sono state riportate differenze significative nei risultati ottenuti nei sottogruppi.

Il principale esito di sicurezza (sanguinamento maggiore) si è verificato in 17 (0,28%) su 5982 pazienti nel gruppo trattato con Rivaroxaban ed in 9 (0,15%) su 5980 pazienti nel gruppo placebo (HR 1,88, IC 95%, 0,84 - 4,23). La differenza di rischio (rivaroxaban meno placebo) era 0,13 punti percentuali (IC 95%, da -0,03 a 0,30).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei due gruppi. Un totale di 160 pazienti è deceduto durante la fase di trattamento (71 nel gruppo rivaroxaban e 89 nel gruppo placebo).

L'utilizzo di rivaroxaban, somministrato per 45 giorni dopo la dimissione ospedaliera, non è associato ad un rischio significativamente più basso di tromboembolia venosa sintomatica e/o a morte per tromboembolia venosa rispetto al placebo. L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata bassa.

Questo studio sulla tromboprofilassi prolungata in pazienti con malattie mediche presentava punti di forza e limiti. I punti di forza comprendevano l'uso di eventi sintomatici come risultato primario di efficacia, un basso tasso di perdita al follow-up e l'assegnazione degli eventi clinici effettuata da un comitato indipendente. Nonostante l'uso di un punteggio di rischio convalidato e livelli elevati di D-dimero per arricchire il tasso di eventi primari, l'incidenza nel gruppo placebo è stata dell'1,1% inferiore al 2,5% atteso. Dato l'aumento previsto dei livelli di D-dimero con l'età, è possibile che il cut-off utilizzato per questo test (cioè il doppio del limite superiore dell'intervallo normale) abbia portato all'inclusione di partecipanti il cui rischio era inferiore al previsto. La bassa incidenza di eventi clinici ha portato all'interruzione dell'arruolamento prima che avvenissero i 161 eventi primari previsti. Altre limitazioni includevano la difficoltà nel definire la morte correlata al tromboembolismo venoso ed il possibile sotto dosaggio di pazienti con insufficienza renale moderata (definita come clearance della creatinina  $<50$  ml al minuto). Lo studio non ha reclutato tutti i pazienti valutati per l'inclusione e tra i quali è stata selezionata la popolazione sottoposta a randomizzazione. Tuttavia, studi precedenti indicano che i criteri d'inclusione utilizzati rappresenterebbero circa il 25-30% di tutti i pazienti ospedalizzati, rendendo dunque lo studio effettuato di notevole interesse clinico. Gli studi futuri dovrebbero identificare con maggiore precisione le morti

causate da meccanismi trombotici e concentrarsi sui pazienti a più alto rischio e che possano beneficiare della profilassi anticoagulante.

**Parole chiave:**

Rivaroxaban, trombofilassi, studio randomizzato controllato, tromboembolismo, sanguinamenti.

**Conflitto di interessi:**

Lo studio è stato supportato dal contributo di Janssen Research and Development.

Gli autori hanno segnalato alla rivista potenziali conflitti d'interesse con lo studio eseguito.

**Riferimenti bibliografici:**

Alex C. Spyropoulos, M.D., Walter Ageno, M.D., Gregory W. Albers, M.D., C. Gregory Elliott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., William R. Hiatt, M.D., Gregory A. Maynard, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., Eunyoung Suh, Ph.D., Theodore E. Spiro, M.D., Elliot S. Barnathan, M.D., and Gary E. Raskob, Ph.D., for the MARINER Investigators

Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness  
N Engl J Med 2018;379:1118-27, DOI: 10.1056/NEJMoa1805090

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Risultati clinici di pazienti con nutrizione parenterale domestica, che utilizzano taurolidina come blocco del catetere: uno studio di coorte a lungo termine**

*A cura della Dott.ssa Debora Collotta*

I pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna (IICB) dipendono da nutrizione parenterale domestica (HPN). In tali pazienti sono frequenti le complicanze legate all'uso del catetere venoso centrale (CVC), come le infezioni del torrente circolatorio associate ai cateteri vascolari (CLABSI).

Una strategia preventiva per ridurre l'incidenza di tali infezioni è il rigoroso rispetto delle norme antisettiche, ma anche l'uso di soluzioni di blocco del catetere.

Già dagli anni '70, l'agente antimicrobico taurolidina è stato usato come agente locale per il trattamento della peritonite batterica, ma la sua efficacia nel prevenire CLABSI è stata scoperta solo di recente. La taurolidina infatti inibisce l'adesione microbica sulla superficie del catetere e distrugge le membrane cellulari microbiche e le tossine. L'esperienza clinica è iniziata nel 2006, quando la soluzione al 2% di taurolidina è stata utilizzata in uno studio in aperto randomizzato determinando una riduzione significativa dei tassi di CLABSI, se confrontata con la soluzione normalmente utilizzata di eparina a basso dosaggio (150 U/mL). A questo punto si sono voluti confrontare gli effetti di queste soluzioni, in uno studio retrospettivo di una coorte di 212 pazienti sottoposti a HPN che avevano usato eparina (dal 2000 al 2008) o il 2% di taurolidina (dal 2008 al 2011). I tassi di incidenza per CLABSI osservati erano 3.14 e 0.60 per 1000 giorni di catetere per eparina e taurolidina, rispettivamente. Una differenza simile tra queste soluzioni di blocco è stata recentemente confermata in uno studio randomizzato in doppio cieco. Nonostante la sua efficacia nel prevenire CLABSI nei pazienti HPN, l'esperienza con la taurolidina è ancora limitata e mancano risultati clinici a lungo termine riguardo le complicanze legate all'uso di CVC, così come mancano gli eventuali eventi avversi legati all'uso di taurolidina. Inoltre, diversi potenziali fattori di rischio per le complicanze correlate nelle popolazioni HPN sono stati suggeriti in studi di limitata qualità metodologica e nessuno di questi studi è stato eseguito in coorti sufficientemente robuste di pazienti.

Lo scopo di questo studio è stato pertanto quello di valutare i risultati clinici a lungo termine di una coorte di pazienti sottoposti ad HPN, derivanti dell'utilizzo di una soluzione al 2% di taurolidina, come blocco del catetere. Obiettivi secondari sono stati quelli di identificare eventuali eventi avversi legati all'uso della taurolidina ed esplorare i fattori di rischio associati

alle complicazioni susseguenti all'uso di CVC, al fine di fornire un quadro generale per studi futuri sulla prevenzione di questa porzione di popolazione particolarmente vulnerabile.

Pazienti adulti con IICB sono stati inclusi nello studio tra il 2006 e il 2017. In totale, 270 pazienti dipendenti da HPN hanno usato taurolidina durante 338521 giorni di catetere. I pazienti sono stati selezionati dal Nijmegen IF Registry utilizzando le seguenti caratteristiche: sesso, età, meccanismo fisiopatologico di insufficienza intestinale, anamnesi, farmaci (immunosoppressori, anticoagulanti e oppiacei), caratteristiche CVC (tipo, data di inserimento e rimozione, motivo della rimozione, vena utilizzata per l'inserimento), caratteristiche HPN (tipo, numero a settimana) e il tipo di complicanze associate (CLABSI, trombosi venose correlate (CRVT) e occlusioni). Prima di iniziare il trattamento HPN, i pazienti sono stati addestrati in asettico per la gestione del CVC e somministrazione di HPN/fluido da parte di infermieri specializzati durante un periodo di formazione. Non sono stati raccolti dati identificativi dei pazienti e i risultati raccolti sono stati inseriti in modo anonimo.

Dal 2006, i pazienti dipendenti da HPN sono passati dall'uso dell'eparina al 2% di taurolidina (Taurosept, Geistlich Pharma AG Wolhusen, Svizzera) come soluzione standard di blocco del catetere. I pazienti dovevano ricevere in un 1 mese 2 sacchetti di nutrizione e/o fluidi (soluzione salina e/o glucosio) a settimana attraverso un CVC non canalizzato (ad esempio un catetere venoso centrale inserito perifericamente, un catetere venoso centrale sottocutaneo o un sistema portuale sottocutaneo). Solo i CVC inseriti di recente e bloccati con taurolidina o soluzione salina allo 0,9% sono stati inclusi nelle analisi, per escludere qualsiasi effetto di altre soluzioni di blocco precedentemente utilizzate nello stesso CVC. I pazienti che hanno utilizzato fistole arterovenose sono stati esclusi in quanto non utilizzano una soluzione di blocco CVC e perché l'inclusione di fistole arterovenose potrebbe aver determinato una sottostima dell'incidenza di CLABSI. Dopo ogni nutrizione parenterale o somministrazione di fluidi, il CVC veniva risciacquato con 10 ml di soluzione fisiologica sterile salina. Successivamente, circa 5 ml di taurolidina al 2% veniva instillato, fino al successivo utilizzo. Due tipi di CVC sono stati usati principalmente: il catetere Hickman (C. R. Bard, Inc. New Jersey, USA), un catetere sottocutaneo, preferibilmente a lume singolo inserito nella giugulare destra o vena succlavia, o un sistema portuale sottocutaneo impiantabile costituito da uno scomparto metallico coperto da una membrana con un catetere collegato. Dopo ogni inserimento veniva eseguita una radiografia toracica standard per rilevare potenziali complicazioni legate alla procedura e anche al fine di garantire la corretta collocazione del CVC. Per essere considerato episodio di CLABSI era necessaria la presenza di un'infezione sistemica o sepsi, un agente patogeno non correlato ad un'infezione in un altro sito e in caso di un commensale comune coltivato almeno due emocolture dovevano risultare positive. Un sintomatico CRVT è stato definito come una trombosi vascolare di una vena lungo il tratto o la punta del CVC. Una diagnosi si basava su sintomi come edema, distensione venosa e gonfiore, con o senza l'uso di una modalità diagnostica (ad esempio, ecografia duplex o tomografia computerizzata). Un'occlusione infine è stata definita come una completa ostruzione del lume (ad esempio, il mancato risciacquo o aspirazione, o l'incapacità di infondere nel sistema di lavaggio o di aspirazione, o l'incapacità di infondere nel CVC).

Eventi sfavorevoli segnalati dal paziente con conseguente interruzione all'uso del 2% di taurolidina sono stati classificati indipendentemente da due ricercatori (YW e MG) secondo la terminologia comune dei criteri per gli eventi avversi (CTCAE versione 4.0). Un terzo investigatore giudicava nel caso in cui mancava il consenso tra i due (GW). Il CTCAE classifica la gravità di un evento avverso in gradi da 1 a 5 con una descrizione clinica per grado. In generale, il grado 1 è lieve, il grado 2 è moderato (intervento minimo, locale o non invasivo), il grado 3 è grave (significativo dal punto di vista medico), il grado 4 indica il pericolo di vita, mentre il grado 5 la morte. In caso di eventi avversi i pazienti venivano trattati con un'altra soluzione contenente taurolidina (1.35% di taurolidina con 4% di citrato; TauroLock, TauroPharm GmbH Waldbüttelbrunn, Germania). In caso di eventi avversi ripetuti, l'uso di taurolidina è stato interrotto e generalmente lo 0.9% di soluzione salina è stata successivamente utilizzata in sostituzione. CLABSI, CRVTs e occlusioni si sono verificate ad un tasso di 0.60 (CI95% 0.52-0.69), 0.28 (CI95% 0.23-0.34) e 0.12 (CI95% 0.08-0.16) eventi per 1000 giorni di catetere, rispettivamente. In 24 (9%) pazienti, eventi da lievi a moderati hanno portato alla sospensione del 2% di taurolidina. Un successivo passaggio a soluzione

salina 0.9% ha portato ad un aumento del tasso CLABSI [tasso rettificato 4.01 (95%CI 1.23-13.04);  $P \geq 0.02$ ]. Diversi fattori di rischio sono stati identificati per CLABSI (come la frequenza di infusione), per CRVT (sito di vena) e per occlusioni (tipo di CVC). Solo un paziente ha sperimentato direttamente una reazione avversa (grado 2) all'inizio dell'uso di taurolidina. Quattordici (58%) pazienti hanno sperimentato sintomi direttamente dopo l'instillazione di taurolidina, 9 (38%) all'inizio dell'infusione di nutrizione/fluidi, e 2 (8%) durante il tempo di infusione di nutrizione/fluidi. I sintomi variavano da lievi a gravi, ma non sono stati riscontrati eventi potenzialmente letali. Due dei tre pazienti con una reazione avversa di grado 3 hanno avuto una moderata reazione di tipo anafilattico attribuiti ad altri costituenti diversi dalla taurolidina, in particolare il suo veicolo polivinilpirrolidone. Dei 20 pazienti che sono passati a soluzione fisiologica 0.9%, dieci avevano uno o più CVC appena inseriti bloccati con soluzione fisiologica 0.9% durante il follow-up.

Affermano gli autori che questo studio è il più grande fino ad oggi effettuato che descrive a lungo termine i risultati clinici di pazienti HPN durante l'uso di taurolidina, come soluzione di blocco del CVC. A differenza di studi precedenti non emerge alcuna prova di un aumento del rischio di CLABSI con catetere sottocutaneo, rispetto ai cateteri a tunnel. Inoltre, il numero di infusioni a settimana è risultato essere un fattore di rischio indipendente. Ovviamente però un aumento delle manipolazioni del CVC aumenta il rischio di contaminazione degli agenti patogeni, risultati che esemplificano l'importanza della cura asettica del catetere e la necessità di ridurre al minimo le manipolazioni. È interessante notare che esiste una chiara associazione tra il sito di inserimento del CVC e il rischio per CRVT, infatti i CVC inseriti sul lato destro (giugolare o succlavia) aveva un rischio inferiore rispetto alle vene sul lato sinistro, probabilmente dovute a variazione anatomica tra i sistemi venoso degli arti superiori.

Questo studio è anche il primo che riporta un'associazione tra il tipo di occlusioni e CVC: i sottocutanei sono stati associati con un rischio maggiore per occlusione rispetto ai cateteri a tunnel, possibilmente dovute alla stasi dei componenti per infusione nel compartimento metallico meno flessibile e con un diametro inferiore del lume del catetere.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano come, anche se i dati clinici sono stati sistematicamente e accuratamente raccolti, alcune complicanze potrebbero ancora risultare mancanti. Inoltre, piccoli coaguli di sangue clinicamente non rilevabili che occludono i CVC possono aver provocato una sopravvalutazione delle occlusioni e viceversa una sottovalutazione dell'incidenza CRVT.

In conclusione, questo studio contiene una raccolta sistematica di dati provenienti da un unico centro di registrazione comprendendo la più grande coorte di pazienti facenti uso di taurolidina descritto fino ad oggi. Lo studio fornisce una panoramica di lungo termine riguardo ai risultati clinici raggiunti in una vasta popolazione HPN mentre si utilizza taurolidina come soluzione di blocco del CVC. Complessivamente, i tassi delle complicanze correlate sono rimasti bassi nel lungo termine e l'uso di taurolidina è risultata sicura. L'identificazione dei fattori di rischio per i CLABSI, CRVT e occlusioni può aiutare a creare nuove strategie per prevenire ulteriormente le complicazioni legate all'uso del CVC e a migliorare l'assistenza ai pazienti HPN.

**Parole chiave:** nutrizione parenterale domestica; taurolidina; infezione.

**Conflitto d'interesse:** Baxter International Inc. (Illinois, USA) e Geistlich Pharma AG (Wolhusen, Svizzera) hanno finanziato lo studio.

**Riferimento bibliografico:**

Wouters Y. et al. Clinical outcomes of home parenteral nutrition patients using taurolidine as catheter lock: A long-term cohort study. *Clinical Nutrition* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.020>

**Sicurezza e farmacocinetica di formulazione singola, doppia e tripla di farmaci antiretrovirali rilasciati da anelli-pod intravaginali disegnati per la prevenzione dell'infezione da HIV: studio clinico di Fase 1**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La profilassi pre-esposizione (PrEP) con farmaci antiretrovirali (FARV) è una strategia promettente per la prevenzione dell'infezione da HIV. Diversi studi clinici sulla PrEP per l'HIV hanno dimostrato che la somministrazione di FARV come il tenofovir (TFV), inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NRTI), da solo o in associazione con un altro potente NRTI come l'emtricitabine (FTC), risulta efficace in individui suscettibili di sesso maschile o femminile oppure in partner di soggetti con HIV. Il tenofovir disoproxil fumarato in combinazione con FTC (Truvada, Gilead Sciences, Foster City, CA) è l'unica terapia al momento approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) per la PrEP per l'HIV. Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di Fase 3 (l'MTN-020-A Study to Prevent Infection with a Ring for Extended Use - ASPIRE, e l'IPM 027-The Ring Study) hanno recentemente valutato l'impiego mensile di anelli intravaginali (IVR) in grado di rilasciare dapivirina (DPV), inibitore non-nucleosidico della NRTI, rispettivamente, su 2.692 e 1.959 donne, di età compresa fra i 18 e i 45 anni in Malawi, South Africa, Uganda, and Zimbabwe, ed hanno dimostrato che l'uso di IVR a rilascio di FARV può ridurre il rischio di contrarre l'HIV nel 56% dei casi in soggetti altamente aderenti alla terapia, come evidenziato dai dosaggi plasmatici e concentrazioni residue nell'IVR dei livelli di DPV. L'aderenza all'uso di IVR dipende da una serie di fattori, quali la percezione sensoriale e le proprietà dell'anello in termini di dimensione, forma circolare e flessibilità da consentire una buona ritenzione, minimizzando il rischio di espulsione. Inoltre, l'uso di IVR per la PrEP per l'HIV sembra essere una potenziale soluzione per migliorare l'aderenza alla terapia, spesso bassa nel caso d'impiego di film o gel ad uso orale o vaginale poiché richiedono somministrazioni giornaliere.

Scopo del presente studio clinico pilota in aperto, è stato primariamente valutare la sicurezza, la farmacocinetica e la percezione sensoriale di donne utilizzatrici di IVR dal disegno innovativo, denominato pod-IVR, in grado di rilasciare tre formulazioni FARV, disegnate per un trattamento crossover: la prima contenente solo TDF per una terapia di 7 giorni, la seconda a base di TDF-FTC per un trattamento di 7 giorni, e la terza contenente TDF-FTC-maraviroc (MVC), anch'essa per una terapia di 7 giorni. Il pod-IVR consiste in un anello a base di silicone con attaccate 10 singole capsule (pod), a base di polimero in grado di assicurare il rilascio indipendente e controllato di farmaco da ogni capsula attraverso dei specifici canali.

Lo studio pilota di Fase 1 è stato condotto negli Stati Uniti dalla collaborazione di diversi centri universitari nel periodo fra il 23 giugno 2015 ed il 15 luglio 2016. I criteri di inclusione dei soggetti eleggibili allo studio sono stati: donne di età di 18-45 anni con mestruazioni regolari o sospese, in terapia con contraccettivi, disponibili ad astenersi da rapporti sessuali durante l'uso dell'IVR. Sono state escluse dallo studio donne con: infezioni sessualmente trasmissibili (IST), con epatite B, alterati esami di laboratorio, allergie al dispositivo IVR, già in corso di utilizzo di IVR, o ad alto rischio di HIV.

Tale studio clinico è stato disegnato come aperto crossover di un pod-IVR con tre diverse posologie di FARV per tre terapie separate di 7 giorni ciascuna (periodo di trattamento 1: pod-IVR con solo TDF [pod-IVR-TDF]; periodo di trattamento 2: pod-IVR a base di TDF-FTC [pod-IVR-TDF-FTC]; periodo di trattamento 3: pod-IVR contenente TDF-FTC-MVC [pod-IVR-TDF-FTC-MVC]), che sono state assegnate a 6 partecipanti. Il contenuto di farmaci nelle diverse formulazioni di pod-IVR è stato pari a: 180 mg di TDF, 125 mg di FTC e 90 mg di MVC.

Ogni partecipante ha usato ogni singolo pod-IVR per 7 giorni con un periodo di washout fra i primi due trattamenti di almeno 14 giorni e fra il secondo ed il terzo trattamento di almeno tre mesi al fine di esaminare la sicurezza e la PK dei pod-IVR-TDF e pod-IVR-TDF-FTC. Il passaggio al successivo trattamento era autorizzato solo in assenza di eventi avversi genitourinari di grado 3 o 4, correlati all'uso di IVR. La sicurezza è stata valutata tramite presenza di eventi avversi, colposcopia ed analisi culturale di microbioma vaginale. I livelli di farmaco e relativi metaboliti sono stati misurati nel plasma, nei fluidi e nei lavaggi cervico-vaginali ed in biopsie di tessuto vaginale tramite cromatografia liquida-spettrometria di massa

(LC-MS/MS). La percezione sensoriale e la soddisfazione nell'impiego dell'IVR è stata accertata con questionario ed intervista.

Sono state arruolate nello studio 6 soggetti (2 donne bianche, 2 donne ispaniche e 2 donne afroamericane) per i gruppi TDF/TDF-FTC con età mediana di 26 anni (range 24–35 anni), e 6 donne (3 bianche, 1 ispanica e 2 afroamericane) per il gruppo TDF-FTC-MVC con età mediana di 24,5 anni (range 21–41 anni). Tutti i soggetti hanno dichiarato un'alta accettabilità nell'uso di tutte e 3 le tipologie di pod-IVR e non hanno riportato eventi avversi gravi. Sono stati registrati però 26 eventi avversi di grado 1 o 2 durante l'uso dell'IVR-TDF/TDF-FTC, quali prurito, fastidio, tendenza all'espulsione, in maniera paragonabile fra le due formulazioni. Nel gruppo IVR-TDF-FTC-MVC sono state riportati 12 eventi avversi simili di grado 1 o 2 (e cioè prurito, fastidio, tendenza all'espulsione). Non sono state evidenziate variazioni di continuità o di spessore dello strato epiteliale vaginale con colposcopia né alterazione della flora microbica vaginale. L'analisi dei livelli di farmaco ha rilevato concentrazioni tissutali mediane di TFV pari a 303 (ampiezza interquartile (IQR)=277–938) fmol/106 cellule con uso di IVR-TDF, o pari a 289 (IQR=110–603) fmol/106 cellule con impiego di IVR-TDF-FTC, o pari a 302 (IQR=177.1–823.8) fmol/106 cellule con uso di IVR-TDF-FTC-MVC, mantenute per tutti i 7 giorni di terapia e considerate superiori alle concentrazioni teoricamente richieste per la PrEP vaginale per l'HIV. I principali limiti dello studio sono stati la dimensione ridotta del campione di soggetti, la breve durata di impiego dell'IVR (7 giorni invece dei convenzionali 28 giorni) e la mancata misura dei livelli di FTC nelle biopsie di tessuto vaginale

In conclusione, questo studio pilota ha dimostrato la sicurezza e la comodità d'uso di innovativi pod-IVR, disegnati con 3 diverse formulazioni, in grado di rilasciare tre tipologie di farmaci ARV a livello vaginale ed assicurare concentrazioni superiori a quelle raggiungibili con terapia orale, ad indicare l'efficacia di questi dispositivi per la PrEP dell'HIV. Inoltre, questi risultati dimostrano come una prevenzione alternativa, a potenziale alta aderenza d'impiego, ed a prolungata azione terapeutica, basata sull'uso di un dispositivo approvato per la PrEP dell'HIV, potrebbe essere proposta per ulteriori studi clinici di sicurezza ed efficacia su campioni di popolazione femminile di più grandi dimensioni.

**Parole chiave:** anello vaginale, profilassi, HIV

**Conflitto d'interesse:** Alcuni autori dichiarano di essere stati dipendenti della ditta Auritec o di aver ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche (Auritec, ViiV/GSK, ABL Inc. etc.).

**Riferimento bibliografico:**

Vincent KL, et al. Safety and pharmacokinetics of single, dual, and triple antiretroviral drug formulations delivered by pod-intravaginal rings designed for HIV-1 prevention: A Phase I trial. PLoS Med. 2018;15(9):e1002655.

---

---

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli),

---

	Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli)

---

### **Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

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

---



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

---

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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**

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---