



Newsletter numero 275 del 01.05.2020

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

- Uso di antibiotici nei bambini giunti in pronto soccorso con sospetto di polmonite
- Efficacia nel mondo reale di Tofacitinib nel trattamento della Colite ulcerosa moderata severa: Esperienza multicentrica UK
- Efficacia terapeutica di lenvatinib per pazienti con carcinoma epatocellulare non operabile basato su un outcome a medio-termine
- Terapia farmacologica dell'osteoporosi: cosa c'è di nuovo?
- Frequenza dello switch terapeutico tra prodotti biologici ed outcome clinico in bambini con artrite idiopatica giovanile: uno studio nazionale di coorte.
- Apixaban per il trattamento del tromboembolismo venoso associato al tumore: risultati di uno studio clinico di non inferiorità

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Rafforzamento della chiusura di stomia con impiego profilattico di protesi biologica rispetto alla pratica standard (ROCSS): uno studio multicentrico, randomizzato e controllato
- Un cerotto intelligente con controllo wireless, con aghi miniaturizzati stampati in 3D

Uso di antibiotici nei bambini giunti in pronto soccorso con sospetto di polmonite*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una patologia comune nei bambini, ma di difficile diagnosi, in quanto gli esami radiologici sono vivamente sconsigliati e la valutazione clinica di segni e sintomi non è affidabile né accurata, ancora di più per distinguere l'eziologia dell'infezione, virale o batterica. Nonostante siano prevalentemente di natura virale, le CAP pediatriche gestite a livello ambulatoriale, dal MMG o dal PLS, sono trattate su basi empiriche, con antibiotici, anche se non necessari, esponendo il paziente ad un "evitabile" rischio di eventi avversi e aumentando il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Il presente studio prospettico di coorte ha lo scopo di valutare l'associazione tra prescrizione di antibioticoterapia e fallimento terapeutico nei bambini con sospetta CAP dimessi dal pronto soccorso (PS) e l'associazione tra l'antibioticoterapia e la qualità della vita (QoL), come riportata dai genitori.

Sono stati arruolati nello studio bambini di età compresa tra 3 mesi e 18 anni che si sono presentati al PS pediatrico con segni e sintomi di un'infezione delle basse vie respiratorie (almeno uno tra tosse, produzione di muco, dolore al torace, dispnea/tachipnea, o anomalie all'auscultazione) e con sospetto di polmonite come da esito radiologico. Sono stati esclusi i bambini ricoverati nei 14 giorni precedenti, con patologie croniche complicate (immunodeficienza, uso cronico di corticosteroidi, malattia cardiaca, neuromuscolare o polmonare, e fibrosi cistica), mentre i bambini con asma sono stati inclusi. Nel data set finale non sono inclusi i bambini che all'arruolamento venivano ricoverati e quelli che erano già in trattamento con antibiotici (essendo l'esposizione primaria nello studio).

Le informazioni sull'esito della visita medica, sulla gravità percepita della malattia e sulle disposizioni effettuate, sono state inserite dai clinici (medici, specializzandi, pediatri e infermieri) in un case report form (CRF) al momento della richiesta dell'esame radiografico. Durante l'esame obiettivo i medici hanno documentato lo stato generale del paziente (bene, lievemente, moderatamente o gravemente malato), l'impressione della gravità generale della malattia (lieve, moderata o grave), il comportamento del paziente (ad esempio, giocoso, appropriato; silenzioso, appropriato; assonnato, facilmente suscettibile agli stimoli; assonnato, non facilmente suscettibile agli stimoli; schizzinoso, consolabile o irritabile), la percentuale di saturazione di ossigeno, il colorito della pelle, il tempo di riempimento capillare, il grugnito, head bobbing, le retrazioni e la presenza del respiro affannoso, le riduzioni del suono del respiro, i crepitii e i ronchi.

Le informazioni demografiche e cliniche pregresse del bambino sono state fornite dai genitori in un CRF separato in cui riportavano età, genere, etnia, storia di episodi precedenti di raffreddore o di polmonite o di polmonite con ricovero ospedaliero, eventuale nascita prematura, somministrazione dei vaccini raccomandati per età e del vaccino contro l'influenza stagionale. A voce invece riportavano i sintomi specifici della condizione patologica in corso, con il numero di giorni di malattia, di febbre, la temperatura corporea massima registrata, episodi di tosse, difficoltà respiratoria, apnee e affanno, respiri rumorosi, respiri brevi, difficoltà a deglutire e quindi digiuno (anche nelle 12 ore precedenti), decongestione nasale o rinorrea, vomito, diarrea, dolore al torace dolore addominale e sonnolenza.

L'esposizione primaria, ricavata dalla cartella clinica elettronica, era la somministrazione, durante la visita, e/o la prescrizione di antibiotici.

L'esito primario dello studio era valutare il fallimento terapeutico, definito con almeno una delle seguenti condizioni: ritorno in PS entro 30 giorni dalla dimissione e ricovero per polmonite; ritorno in PS entro 30 giorni dalla dimissione e modifica dell'antibiotico prescritto; segnalazione da parte del genitore di cambio della terapia antibiotica da parte del medico di famiglia, in qualsiasi momento dal giorno della dimissione alla chiamata telefonica di follow-up (stabilita tra il 7° e il 15° giorno).

Gli outcome secondari includevano altre visite al PS entro 30 giorni dall'arruolamento, e la valutazione da parte dei genitori della qualità della vita dai 7 ai 15 giorni dopo la dimissione dal PS (numero di giorni alle normali attività, presenza o durata dei sintomi, e informazioni sulle

visite mediche programmate o meno presso il proprio MMG, o nuovamente presso il PS, o successivi ricoveri).

Sono stati inclusi nel dataset finale 337 bambini con età media pari a 3,4 anni (IQR: 1,5-7,3), il 49,9% dei quali ha ricevuto la terapia antibiotica. Le due coorti erano abbastanza omogenee in termini di caratteristiche demografiche quali età, genere, etnia, storia di prematurità o stato di immunizzazione. Tuttavia, i bambini che hanno ricevuto antibiotici in PS o una prescrizione di antibiotici avevano maggiori probabilità di avere febbre (91,1% con antibiotico vs. 80,5% senza antibiotico), crepitii (37,3% vs. 20,6%) e riduzione del suono del respiro (inclusi i suoni respiratori a riduzione focale) ed avere una malattia di grado moderato (6,8% vs. 2,5%); ma presentavano meno probabilità di avere respiro affannoso (49,4% vs. 65,1%) o congestione nasale (76,8% vs. 89,3%).

Dopo l'abbinamento tramite propensity score, sono stati inclusi nel set finale 294 bambini (87%) le cui variabili erano adeguatamente bilanciate tra i gruppi.

Il fallimento terapeutico si è verificato in 26 bambini (8,8%, 13 per gruppo), senza alcuna differenza tra il gruppo trattato e quello non trattato con antibiotico. Inoltre, non è emersa alcuna differenza statistica quando le condizioni del fallimento sono state considerate separatamente: ritorno al PS per visita con ricovero ospedaliero (3,4% con antibiotici vs. 3,4% senza antibiotici; $P = 0,99$), ritorno al PS con modifica dell'antibiotico (2% vs 0,6%; $P = 0,67$) o inizio o cambio della terapia antibiotica nelle 2 settimane successive alla dimissione (4,8% vs 6,1%; $P = 0,61$).

L'unica differenza emersa dalla valutazione della QoL dei genitori era che i bambini che hanno ricevuto antibiotici avevano il 30% in più di probabilità rispetto a quelli non trattati di allungare i tempi di rientro alle normali attività (RR 1,3; IC 95% 1,1-1,5). I sintomi tipicamente associati agli eventi avversi degli antibiotici, quali diarrea (17,0% con antibiotici vs. 12,0% senza antibiotico), vomito (15,0% vs 8,2%) e dolore addominale (15,0% vs 12,9%) non differivano da un punto di vista statistico tra i due gruppi, così come il tempo di risoluzione dei sintomi riportati.

Dai risultati dello studio non emergono differenze tra bambini con polmonite acquisita in comunità trattati e quelli non trattati con antibiotici, sia in termini di fallimento terapeutico sia in termini di comparsa di eventi avversi o di valutazioni sulla qualità della vita, suggerendo così che la CAP nei bambini può essere gestita senza trattamento antibiotico.

Conflitto di interesse: Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the National Institutes of Health* (grants: 1K23 AI121325-01 e K01 AI125413-01A1) e dalla *Gerber Foundation*.

Parole chiave: polmonite acquisita in comunità, bambini, antibiotici, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Lipshaw MJ, *et al.* Antibiotic Use and Outcomes in Children in the Emergency Department With Suspected Pneumonia. *Pediatrics*. 2020;145(4):e20193138.

Efficacia nel mondo reale di Tofacitinib nel trattamento della Colite ulcerosa moderata severa: Esperienza multicentrica UK

A cura del Prof Luca Gallelli

La colite ulcerosa (UC) è una condizione infiammatoria idiopatica, cronica, recidivante e remittente

Che colpisce il colon retto. Nonostante le varie opzioni farmacologiche disponibili, l'insuccesso del trattamento è comune e la malattia refrattaria rappresenta un'esigenza clinica insoddisfatta. Il Tofacitinib è un inibitore parzialmente selettivo delle Janus chinasi (JAK) di tipo 1 (JAK1) e 3 (JAK3) approvato per il trattamento dei colite ulcerosa refrattaria da moderata a grave. Tofacitinib agisce prevenendo la fosforilazione e la conseguente dimerizzazione del trasduttore di segnale e dell'attivatore di proteine di trascrizione (STAT); in tal modo, disaccoppia il segnale delle citochine infiammatorie da parte delle cellule immunitarie.

Tofacitinib è una piccola molecola somministrata per via orale con una rapida insorgenza dell'azione e a differenza della corrente terapie biologiche, in particolare dei farmaci che agiscono bloccando il fattore di necrosi tumorale, il suo effetto non è limitato dallo sviluppo di anticorpi anti-farmaco. Gli studi di registrazione nella malattia infiammatoria intestinale (IBD) hanno dimostrato che tofacitinib era superiore al placebo nell'induzione e nel mantenimento della remissione nell'UC attiva, ma non nella malattia di Crohn. Gli eventi avversi comuni riportati negli studi OCTAVE includevano mal di testa, artralgia, rinofaringite, iperlipidemia e aumento del rischio di riattivazione dell'herpes zoster. Più recentemente, l'Agenzia europea per i medicinali ha emesso un avviso di sicurezza che collega la dose elevata di tofacitinib allo sviluppo di trombosi venosa profonda e morte, in base alle osservazioni eseguite in pazienti con artrite reumatoide e fattore di rischio cardiovascolare.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib in una coorte di pazienti con colite ulcerosa moderata severa nel mondo reale.

È stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo di coorte su 134 pazienti con CU (64% maschi; età media 37 anni [range 16-81]), l'83% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto almeno un biologico) trattati con tofacitinib da ottobre 2018 a ottobre 2019 in quattro centri del Regno Unito (Trust NHS Foundation dell'ospedale di Guy e St. Thomas, King's College Hospital NHS Foundation Trust, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust e The Royal Devon e Trust Exeter NHS Foundation). L'attività della malattia è stata valutata utilizzando il Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) o il Partial Mayo Score (PMS) a seconda del sito di studio. La risposta clinica è stata definita come una riduzione di SCCAI o PMS di ≥ 3 , la remissione clinica è stata definita come SCCAI ≤ 2 o PMS ≤ 1 .

La dose standard di induzione di tofacitinib è stata di 10 mg per via orale, due volte al giorno per almeno otto settimane, seguito da una riduzione della dose a 5 mg due volte al giorno. Per la dose successiva l'escalation era a discrezione del medico. Tutte le altre terapie immunosoppressive, a meno dei corticosteroidi, sono state sospese prima di iniziare il tofacitinib. Il follow-up è stato effettuato a 8, 16, e 26 settimane.

La remissione senza corticosteroidi è stata definita come remissione senza uso di corticosteroidi in quel momento, indipendentemente dallo stato iniziale di trattamento. I pazienti sono stati valutati fino alla fine del follow-up o fino alla sospensione del farmaco. La mancata risposta primaria è stata definita come l'assenza di un miglioramento sintomatico o l'interruzione del trattamento alla ottava settimana. La perdita di risposta è stata definita dopo 8 settimane in pazienti senza mancata risposta primaria come aumento dei sintomi e/o della proteina C reattiva (CRP) o della calprotectina fecale che hanno portato ad un aumento della dose di tofacitinib o ad una modifica del trattamento. I pazienti che hanno interrotto la terapia sono stati considerati non responder/senza remissione in tutti i follow-up successivi.

Gli eventi avversi sono stati codificati secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versione 20.1. Gli eventi avversi gravi hanno incluso quelli potenzialmente letali, che hanno provocato invalidità / incapacità persistenti / permanenti o significative o che hanno portato al ricovero.

Nello studio sono stati inclusi 134 pazienti di cui il 64% (86/134) era di sesso maschile mentre l'età mediana era di 37 anni (range 16-81). L'88% dei pazienti era di razza Europea (118/134), mentre il 4% (5/134) era fumatore. L'età mediana alla diagnosi era di 26 anni (20-38) mentre la durata mediana della malattia era di 5,5 anni. La maggior parte dei pazienti ha soddisfatto i criteri diagnostici per CU moderata o grave al basale: SCCAI mediana: 6 (3-8), PMS mediana: 6 (5-8); CRP sierica mediana: 4 mg/L (2-17), calprotectina fecale: 548 $\mu\text{g/g}$ (322-1198).

Complessivamente, il 74% (88/119; 95 IC 65-81%) pazienti ha risposto a tofacitinib alla ottava settimana e la remissione senza steroidi è stata osservata nel 44% (47/108; 95% IC 34% -53%) dei pazienti alla settimana 26. La mancata risposta primaria è stata associata in maniera indipendente all'età più giovane ($p = 0,014$) ed ai livelli più alti di proteina C reattiva al momento dell'arruolamento ($p = 0,004$). Solo il 23% (3/13) dei pazienti che hanno continuato ad usare tofacitinib in ambiente primario la mancata risposta era in remissione senza steroidi alla settimana 26. La precedente esposizione a farmaci biologici non ha

influenzato i tassi di risposta o di remissione. L'escalation della dose, tuttavia, ha indotto una ripresa della malattia nella metà di pazienti.

Per una durata del trattamento cumulativa di 25.546 giorni, sono stati registrati 68 eventi avversi, equivalenti a una reazione avversa ogni 376 giorni di trattamento. Complessivamente, il 39% (52/134; IC 95% 30% -47%) dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso. Tuttavia, solo nell'1,5% dei pazienti (2/134 IC 95% 0,0-5,8%) il trattamento è stato sospeso per la comparsa di eventi avversi. Nell'11% dei pazienti (15/134; IC al 95% 6% -17%) si sono verificati eventi avversi seri, escluso il peggioramento dell'attività della colite ulcerosa, per la maggior parte legati allo sviluppo di infezioni virali (herpes) o batteriche

Il Peggioramento della colite tale da richiedere il ricovero e la colectomia si sono verificate nel 3,7% dei pazienti (5/134; IC al 95% 1,4% -8,9%)

La comparsa di dislipidemia è stata osservata nel 20% di pazienti (27/134; IC 95% 14% -28%), mentre non sono stati registrati casi di comparsa di trombosi venosa profonda.

In conclusione, in questa coorte multicentrica del mondo reale di pazienti con UC refrattaria al trattamento, il tofacitinib è risultato efficace e ben tollerato.

Conflitto di interessi

Gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto un onorario per relazioni a congressi. Inoltre hanno dichiarato di non aver percepito fondi per questo studio.

Riferimenti bibliografici

Honap et al., Real-World Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multi-Centre UK Experience. *J Crohns Colitis*. 2020 Apr 13. pii: jjaa075. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa075.

Efficacia terapeutica di lenvatinib per pazienti con carcinoma epatocellulare non operabile basato su un outcome a medio-termine

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta la seconda causa di morte per cancro nel mondo.

Gli agenti terapeutici a bersaglio molecolare sono raccomandati per il trattamento di pazienti con una funzionalità epatica ben conservata (Child-Pugh classification of A) quando la progressione dell'HCC è diagnosticata come Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadio B o C. Questi agenti si sono dimostrati efficaci anche in pazienti HCC con BCLC stadio B che sono refrattari a chemioembolizzazione arteriosa trans-catetere (TACE). Lo studio clinico REFLECT, che è uno studio clinico di fase 3, globale, multicentrico, randomizzato, ha dimostrato che il lenvatinib ha dimostrato un'efficacia non inferiore a sorafenib quando la sopravvivenza globale (OS) era usata come endpoint primario per pazienti con HCC non operabile. In questo studio clinico, il grado di risposta obiettivo (ORR) risultava significativamente maggiore tra i pazienti che ricevevano lenvatinib (40.6%) rispetto a quelli che ricevevano sorafenib (12.4%).

Nella pratica medica reale comunque, la OS ratio (OSR) così come l'ORR e la relazione tra OSR e ORR sono incerte. Inoltre, rimane da chiarire l'insorgenza di possibili eventi avversi incluso un deterioramento della funzionalità epatica durante la somministrazione di lenvatinib.

Scopo di questo studio è stato quello e quello di chiarire l'utilità di lenvatinib per pazienti con carcinoma epatocellulare non operabile (HCC)

I soggetti reclutati erano 69 pazienti con HCC che avevano ricevuto lenvatinib presso il Saitama Medical University Hospital tra il marzo 2018 e giugno 2019. Le caratteristiche cliniche e gli aspetti demografici dei pazienti erano valutate retrospettivamente. L'estensione del danno epatico era valutata usando la classificazione Child-Pugh, il valore di albuminbilirubina (ALBI) e l'ALBI modificato (mALBI), mentre il grado di progressione dell'HCC era valutato sulla base della stadiazione BCLC. Il lenvatinib era somministrato una volta al giorno alla dose di 8 mg per paziente con peso corporeo inferiore a 60 kg, ed alla dose di 12 mg per i pazienti con un peso corporeo superiore ai 60 kg. Le dosi iniziali erano ridotte da 12 mg a 8 mg o da 8 mg a 4

mg in pazienti che manifestavano un valore di Child-Pugh di 7, e le dosi erano poi successivamente aumentate alle dosi standard in base al peso corporeo se non si manifestavano eventi avversi. Al contrario, le dosi erano ridotte o la terapia era interrotta se si manifestavano eventi avversi gravi. L'efficacia terapeutica precoce era valutata utilizzando immagini CT a contrasto elevato effettuate tra le 4 e le 8 settimane successive all'inizio della terapia con lenvatinib sulla base dei Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi modificata (mRECIST), in cui la risposta tumorale era valutata come segue; CR: la scomparsa di qualunque incremento intratumorale arterioso in tutte le lesioni target, PR: almeno il 30% di diminuzione nella somma dei diametri di lesioni target vitali (aumento della fase arteriosa), PD: un aumento di almeno il 20% nella somma dei diametri di lesioni target vitali (aumentate) e SD: qualunque caso che non si qualificava né come PR né PD. Tra i 69 pazienti reclutati, 67 (97.1%) avevano già ricevuto terapie precedenti che non prevedevano utilizzo di agenti con target molecolari: in 16 pazienti era stata eseguita resezione epatica, in 24 pazienti era stata eseguita ablazione con radiofrequenza (RFA) e in 62 pazienti erano state eseguite TACE e/o chemioterapia transcateretere con infusione arteriosa (TAI) incluso 21 pazienti che avevano ricevuto successiva diagnosi di refrattarietà alla TACE. Inoltre, 14 pazienti avevano ricevuto precedenti terapie con agenti con target molecolari: 10 pazienti avevano ricevuto sorafenib, e 4 pazienti sorafenib seguito da regorafenib. La progressione dell'HCC all'inizio della terapia con lenvatinib era classificata come BCLC stadi A, B e C in 17 (24.6%), 22 (31.9%) e 30 pazienti (43.5%), rispettivamente.

Tra i 69 pazienti reclutati, l'efficacia terapeutica precoce è stata valutata solo in 54 pazienti poiché un esame CT a contrasto elevato non è stato eseguito a causa di alterata funzionalità renale e/o per trasferimento in un ospedale regionale. La percentuale di pazienti che avevano ottenuto CR, PR, SD e PD era il 3.7%, 44.4%, 37.0% e 14.8%, rispettivamente. Pertanto, l'ORR, che rappresenta la percentuale totale di pazienti che avevano raggiunto uno stadio CR o PR, era del 48.1%; le ORRs erano il 75.0%, 63.2% e 21.7% in pazienti con BCLC stadio A, B e C, rispettivamente. Analogamente, le ORRs erano significativamente più alte in pazienti senza metastasi extraepatiche rispetto a quelli con metastasi (56.8% vs. 10.0%, $P = 0.012$) e in pazienti con livelli serici di AFP <200ng/mL che in quelli con livelli di 200 ng/mL (63.2% vs. 12.5%, $P = 0.001$), mentre non risultava diverso tra pazienti con e quelli senza trombosi portale venosa rispetto a quelli che non presentavano (28.6% vs. 55.5%, $P = 0.124$). In contrasto, l'efficacia terapeutica precoce non differiva sulla base dell'età dei pazienti e della loro funzionalità epatica, così come i valori Child-Pugh e i gradi mALBI. L'ORR era 49.0% in 49 pazienti che avevano precedentemente ricevuto TACE e/o TAI ed era del 66.7% anche in 15 pazienti che erano refrattari a TACE. Al contrario, nessun paziente raggiungeva lo stadio CR e l'ORR era del 33.3% in 12 pazienti che avevano ricevuto precedenti terapie con regorafenib e/o sorafenib.

La funzionalità epatica durante la terapia con lenvatinib era valutata in 57 pazienti poiché 5 pazienti erano trasferiti e in 7 pazienti il trattamento era interrotto, a causa di eventi avversi dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento. La mediana del punteggio ALBI peggiorava significativamente dopo 4 settimane dall'inizio della terapia con lenvatinib (-2.01, range -2.90 a -0.99), paragonato al valore basale (-2.42, range -3.16 a -1.40) ($P < 0.01$), e proseguiva fino a 12 settimane, i valori mediani erano -2.11 (-3.13 to -0.36) a 8 settimane e -2.13 (-2.99 to -0.39) a 12 settimane. Le OSRs cumulative, a 24 e 48 settimane dopo l'inizio della terapia con lenvatinib, erano dell'88.5% e del 73.9%, rispettivamente. I livelli di sopravvivenza cumulativa non differivano tra i pazienti con HCC di stadio A e B e quelli con stadio C. Analogamente, i livelli non differivano tra pazienti con e quelli senza trombosi della vena porta, tra quelli con e senza metastasi extraepatiche, e quelli con livelli serici di AFP <200 ng/mL e quelli con livelli maggiori o uguali a 200 ng/mL. Al contrario, i livelli differivano sulla base della funzionalità epatica basale. Inoltre, gli outcomes dei pazienti differivano sulla base dell'efficacia terapeutica precoce di lenvatinib valutata usando la CT a contrasto elevato effettuata tra 4 e 8 settimane dall'inizio della terapia con lenvatinib; i livelli a 24 e 48 settimane erano del 95.5% e del 95.5%, rispettivamente, in pazienti che raggiungevano uno stadio di CR o PR, ed entrambe erano significativamente maggiori rispetto a quelli che non mostravano risposta (84.0% and 54.3%, rispettivamente; $P < 0.01$). Il metodo di regressione proporzionale Cox mostrava che il grado di mALBI era l'unico fattore che era significativamente associato con le OSRs cumulative di pazienti con una hazard ratio di 0.16 (gradi 1 e 2a vs. 2b; $P = 0.006$), mentre l'efficacia

terapeutica precoce tendeva ad essere associata con un hazard ratio di 0.14 (CR e PR vs. no response, $P = 0.062$).

Gli eventi avversi osservati durante la somministrazione di lenvatinib erano: ipotiroidismo in 55 pazienti (81%), proteinuria in 38 pazienti (55%), perdita di appetito in 36 pazienti (52%), affaticamento in 31 pazienti (44%) e sindrome mano-piede in 28 pazienti (41%). Le percentuali di pazienti che manifestavano eventi avversi di grado 3 erano: trombocitopenia (7%) e elevati livelli di aspartato aminotransferasi, asciti (5%), encefalopatia epatica e aumento di bilirubina serica e creatinina (4%), perdita di appetito diminuzione di albumina serica e proteinuria (3%), affaticamento e ipotiroidismo (1%). Non si osservavano effetti avversi di grado 4.

Conclusione: In conclusione in questo studio si è osservato un outcome intermedio favorevole per pazienti con HCC che ricevevano lenvatinib, specialmente in quei pazienti che manifestavano valori basali di mALBI di 1/2a, nonostante un peggioramento dei valori di ALBI durante la terapia con lenvatinib.

Riferimento bibliografico: Therapeutic efficacy of lenvatinib for patients with unresectable hepatocellular carcinoma based on the middle-term outcome.

Akira Fuchigami, Yukinori Imai, Yoshihito Uchida, Hiroshi Uchiya[‡] Yohei Fujii[‡], Manabu Nakazawa[‡], Satsuki Ando[‡], Kayoko Sugawara[‡], Nobuaki Nakayama[‡] Tomoaki Tomiya[‡], Satoshi Mochida*. PLoS ONE 15(4): e0231427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231427> April 10, 2020.

Conflitto di interessi: Satoshi Mochida ha ricevuto da AbbVie GK, Gilead Sciences Inc., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Bristol Myers Squibb Co., Sumitomo Dainippon Pharma Co., ASKA Pharmaceutical Co., Ltd., Toray Medical Co. Ltd., Asahi Kasei Pharma Co., Kyowa Hakko Bio Co. Ltd., fondi per la ricerca da Gilead Sciences Inc., EA Pharma Co. Ltd., Janssen Pharmaceutical K.K., Kowa Co. Ltd., MSD K.K., AbbVie GK., Sumitomo Dainippon Pharma Co., Mochida Pharmaceutical Co. Ltd., Daiichi Sankyo Co. Ltd., Toray Medical Co.Ltd., C hugai Pharmaceutical Co. Ltd., SRL Inc., Japan Blood Products Organization.

Terapia farmacologica dell'osteoporosi: cosa c'è di nuovo?

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

L'osteoporosi e le fratture da fragilità ossea rappresentano gravi problemi di salute a causa del loro carattere ingravescente e dell'impatto in termini di morbilità, mortalità e oneri socio-economici. Per tali motivi, la terapia farmacologica è necessaria per contrastare l'evoluzione dei quadri patologici, forte dell'evidente efficacia dei farmaci attualmente disponibili e che esercitano la loro azione sul metabolismo del tessuto osseo. Nonostante ciò, difficoltà legate ad una precoce diagnosi, una possibile prescrizione inappropriata dei farmaci e una ridotta aderenza dei pazienti agli schemi posologici rappresentano fattori che negativamente influenzano l'efficacia e la sicurezza a lungo termine delle terapie.

L'obiettivo di questa review è esporre nuove strategie terapeutiche per ovviare ai problemi descritti sopra, quali gli schemi di terapia combinata sequenziale e i nuovi farmaci i quali, grazie ai nuovi bersagli molecolari, operano principalmente attraverso la stimolazione della formazione ossea.

In Italia, l'osteoporosi colpisce il 18,5% ed il 10% di donne e uomini, rispettivamente, e nei prossimi decenni è previsto un incremento del 25% della popolazione affetta da questa patologia. È stata stimata un'incidenza di circa 400.000 fratture da osteoporosi all'anno, comportando un serio ostacolo nella qualità della vita di questi pazienti e un incremento delle ospedalizzazioni del 30% in un periodo di 6 anni.

Attualmente i bifosfonati sono i farmaci più usati nel trattamento della malattia agendo quali inibitori del riassorbimento osseo. Essi possono aumentare la mineralizzazione e la densità ossea ma non possono ripristinare la perdita della microarchitettura ossea, non avendo l'abilità di stimolare l'attività degli osteoblasti. Inoltre, l'aderenza terapeutica è generalmente bassa a

causa dei possibili eventi avversi associati al loro impiego. Inoltre, la soppressione del turnover osseo causato da tali farmaci può spiegare l'osteonecrosi mandibolare e le fratture atipiche femorali, che sono osservate nei pazienti trattati con alte dosi e per lunghi periodi.

Al fine di oltrepassare tali ostacoli, una strategia terapeutica alternativa può essere quella di impiegare combinazioni di farmaci antiosteoporotici che riconoscono differenti meccanismi d'azione, ed in particolare basati sulla fisiologia del turnover osseo. Ad oggi possono essere proposte tre combinazioni farmacologiche consistenti nell'impiego di farmaci inibenti il riassorbimento o favorenti il trofismo tissutale osseo. In particolare, tali combinazioni prevedono l'impiego sequenziale di un inibitore del riassorbimento (es., un bifosfonato o denosumab) seguito da uno stimolatore dell'anabolismo come teriparatide, o la sequenza inversa. Infine, è possibile la somministrazione contemporanea di tali farmaci. Gli autori della review mostrano però che le combinazioni indicate non sono equivalenti per quanto riguarda l'effetto sulla mineralizzazione del tessuto osseo, poiché i migliori risultati sono stati ottenuti dall'impiego di teriparatide seguito da denosumab, come dimostra uno studio randomizzato e controllato. Inoltre, gli effetti osservati sul tessuto osseo a seguito della somministrazione contemporanea sono stati variabili e dipendenti dal farmaco somministrato in associazione a teriparatide, poiché i risultati sono stati migliori con zoledronato e denosumab rispetto ad alendronato.

Per quanto concerne le nuove molecole da impiegare per il trattamento dell'osteoporosi, abaloparatide (approvato nel 2017 da FDA) è un nuovo farmaco che stimola il metabolismo osseo ma con un differente meccanismo d'azione rispetto a teriparatide. A questo è associato un minore rimodellamento osseo e della porosità dell'osso corticale, fenomeni che possono essere osservati nelle prime fasi di trattamento con paratormone e teriparatide. Nonostante una maggiore efficacia rispetto a quella di teriparatide nella riduzione di fratture non vertebrali, come dimostrato da uno studio randomizzato e controllato, l'emergenza di reazioni avverse (lombalgie, artralgie, infezioni delle vie respiratorie superiori, ipercalcemia, nausea, vertigini e palpitazioni) hanno spinto l'EMA a non rilasciare l'autorizzazione al commercio.

Una ulteriore opzione terapeutica per l'osteoporosi è rappresentata dalla modulazione della via di segnale di Wnt e della beta-catenina, attraverso la quale è possibile regolare la trascrizione genica e la proliferazione/differenziazione di osteoblasti ed osteoclasti. In particolare, tre anticorpi monoclonali diretti contro sclerostina, un inibitore fisiologico della via Wnt, sono in fase di sviluppo, ovvero blosozumab (LY251546), setrusumab (BPS804) e romosozumab (AMG-785). Blosozumab e setrusumab sono stati valutati rispettivamente in studi di fase II e IIa, con buoni risultati sia di efficacia che di tollerabilità. In particolare, setrusumab ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per osteogenesis imperfecta da parte di EMA ed FDA, avendo ricevuto inoltre la designazione PRIME (PRIority Medicine) da parte di EMA.

Il primo anticorpo monoclonale ad aver concluso gli studi di fase III è romosozumab, per il quale è stata dimostrata l'efficacia nel miglioramento della formazione ossea e nella prevenzione delle fratture da fragilità. Nel trial ARCH (NCT01631214), 4000 donne con fratture da fragilità sono state randomizzate al trattamento con romosozumab (210 mg mensili) o placebo, seguiti da 12 mesi di alendronato per via orale (70 mg settimanali) in entrambi i gruppi. Considerati gli endpoint primari, è stata osservata una riduzione significativa di fratture vertebrali e non vertebrali (-48%) rispetto al placebo (-27%) nel periodo di follow-up (2 anni). Inoltre, è stata riportata anche un minor rischio di frattura all'anca (-38%). Nonostante la maggiore efficacia dimostrata, nel gruppo trattato con romosozumab la frequenza di eventi avversi cardiovascolari è stata maggiore nel gruppo romosozumab (2,5%) rispetto al gruppo di controllo (1,9%).

Infine, gli studi multicentrici STRUCTURE e BRIDGE hanno dimostrato la superiore efficacia di romosozumab rispetto a teriparatide e placebo, rispettivamente, in termini di guadagno in densità minerale ossea in corrispondenza delle vertebre lombari, dell'articolazione coxo-femorale, e del collo femorale.

È importante sottolineare che tutti gli studi condotti hanno mostrato che la tollerabilità tra i vari bracci di trattamento con romosozumab era sostanzialmente buona. In particolare, sono stati registrati eventi avversi prevalentemente a carico del sistema muscoloscheletrico, ovvero artralgie, lombalgie, ipocalcemia, iperostosi, osteoartriti, osteonecrosi della mandibola e fratture femorali atipiche, che potevano essere accompagnati da altri eventi avversi sistemici o locali (nasofaringiti, reazioni di ipersensibilità e reazioni nel sito di somministrazione). Inoltre, sebbene la via di segnale di Wnt sia coinvolta nella carcinogenesi, l'incidenza di nuove

neoplasie nei bracci di trattamento con romosozumab era inferiore (1,6%) rispetto a quanto osservato nei bracci placebo (1,9%). Gli eventi cardiovascolari associati al monoclonale erano più frequenti negli uomini (4,9%) rispetto a quanto registrato nelle donne (1,2%), forse per il ruolo di sclerostina nei fenomeni di rimodellamento vascolare.

L'uso di romosozumab è stato recentemente approvato in Giappone e dall'FDA ma non per pazienti con un'anamnesi patologia prossima positiva per infarto miocardico o ictus.

In conclusione, vista l'importanza dell'introduzione di nuove terapie per il trattamento dell'osteoporosi e visti i risultati ottenuti nei vari trial, EMA ha recentemente approvato romosozumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la sclerostina e unica opzione terapeutica disponibile con meccanismo d'azione sulla via di segnalazione di Wnt. A causa della gravità dell'osteoporosi, che presenta un'elevata morbilità e mortalità nelle persone anziane, gli autori sottolineano la fondamentale importanza dell'introduzione di ulteriori nuove strategie farmacologiche per la soluzione di alcuni aspetti critici nella gestione cronica della malattia osteoporotica, quali ad esempio la sicurezza del farmaco e l'efficacia nel ridurre il rischio di nuove fratture.

Parole chiave: Osteoporosi; Terapia sequenziale; Terapia anti-riassorbente; farmaci anabolizzanti per l'osso; abaloparatide; romosozumab.

Conflitti d'interesse: Nessun conflitto d'interesse

Riferimenti bibliografici: Iolascon G., Moretti, A., Toro, G., Gimigliano, F., Liguori, S., Paoletta, M. Pharmacological Therapy of Osteoporosis: What's New? Clinical Interventions in Aging, 2020;15 485-491. <http://doi.org/10.2147/CIA.S242038>

Frequenza dello switch terapeutico tra prodotti biologici ed outcome clinico in bambini con artrite idiopatica giovanile: uno studio nazionale di coorte

A cura del Dott. Andrea Ballerini

I farmaci biologici sono diventati il trattamento principale nei giovani con artrite idiopatica, in particolare per gli individui che non rispondono o sono intolleranti ai DMARD (Disease-modifying antirheumatic drug) come il metotrexato. L'introduzione dei farmaci biologici ha migliorato i risultati del trattamento e molti più bambini ora raggiungono l'età adulta senza sostanziali danni articolari o complicazioni da uveite persistente rispetto all'era pre-biologica. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi), come etanercept e adalimumab, rimangono i farmaci biologici più comunemente prescritti per i giovani con artrite idiopatica. Tuttavia, sono ora disponibili diverse altre classi di biologico quali i modulatori dei linfociti T (abatacept), inibitori del pathway dell'interleuchina (IL) -6 (tocilizumab), inibitori dell'IL-1 (incluso l'antagonista del recettore dell'IL-1 anakinra e l'inibitore dell'IL-1 β canakinumab) e il farmaco mirante all'esaurimento delle cellule B (rituximab, però non autorizzato per l'artrite giovanile idiopatica).

Gli anti-IL-1 e anti-IL-6 sono ora considerati la terapia biologica di prima linea per bambini e giovani persone con l'artrite sistemica giovanile idiopatica. L'obiettivo del trattamento dell'artrite idiopatica giovanile è quello di raggiungere la remissione della malattia per consentire la normale crescita. Sfortunatamente per alcuni individui il trattamento con metotrexato o con biologico non comporta il controllo della malattia o può dovere essere sospeso a causa di eventi avversi.

Per questi individui si passa solitamente ad un biologico di seconda linea fino al raggiungimento del controllo della malattia. Per alcuni individui, il controllo delle malattie non viene raggiunto nonostante cicli con più prodotti biologici.

Dopo il metotrexato, la maggioranza dei bambini con artrite idiopatica giovanile dovrebbe iniziare la terapia con un TNFi, ad eccezione di quelli con minore sintomatologia sistemica ai quali è raccomandato di iniziare con tocilizumab. Farmaci di successiva linea possono essere l'anakinra, un TNFi diverso o il rituximab.

Sono al momento scarse le informazioni a disposizione sulla migliore terapia biologica per pazienti con artrite giovanile idiopatica che non hanno risposto alla terapia con DMARD o ad una terapia con farmaci biologici. Questo studio ha valutato l'efficacia dell'uso di un secondo inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNFi) rispetto a biologici di classe differente (non-TNFi) dopo il fallimento della terapia con un TNFi usato in prima linea.

Sono stati analizzati i dati di due studi di coorte nazionali in corso su bambini e giovani con artrite idiopatica giovanile nel Regno Unito: BSPAR-ETN e BCRD. Entrambi gli studi utilizzano una metodologia identica e i pazienti possono passare da una coorte all'altra sulla base dei dati biologici ricevuti. I pazienti vengono monitorati per garantire che tutti i dati possano essere combinati e analizzati per ciascun paziente.

Sono stati studiati i bambini e giovani (di età inferiore ai 16 anni) con artrite idiopatica giovanile diagnosticata dal medico, classificati secondo i criteri della Lega Internazionale delle Associazioni per la Reumatologia (ILAR). Ai pazienti non era richiesto di essere naïve alla terapia con biologici. Sono stati inclusi tutti i bambini e i giovani iscritti al BCRD o BSPAR-ETN tra il 1° gennaio 2004 e l'11 aprile 2019. Tutti i partecipanti o i loro tutori legali hanno fornito il consenso informato scritto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e gli studi sono stati approvati da comitati etici.

I dati di base sono stati raccolti all'inizio della terapia biologica, compresi i dati demografici (età, identità di genere), categoria ILAR, attività della malattia incluso il conteggio delle articolazioni con patologia, valutazione del medico dell'attività globale della malattia (scala 0-10 cm), valutazione globale del benessere generale (PtGE; scala analogica visiva [0-10 cm]), velocità di eritrosedimentazione, concentrazione proteina C reattiva, dolore (scala analogica visiva [0-10 cm]), abilità funzionale (valutata usando il questionario di valutazione della salute dell'infanzia [CHAQ]). I dati di follow-up sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dei pazienti a 6 mesi, 1 anno e successivamente ogni anno, e includevano cambiamenti nell'attività della malattia, cambiamenti delle terapie antireumatiche ed eventi avversi. Per i pazienti che hanno cambiato terapia biologica, è stato utilizzato un modulo aggiuntivo per raccogliere dati sull'attività della malattia al momento del passaggio e 6 mesi dopo il passaggio al nuovo farmaco.

Le modalità di conduzione dell'analisi statistica sono descritte dettagliate nell'articolo per le differenti corti.

Tra il 1° gennaio 2004 e l'11 aprile 2019, 2361 pazienti sono stati arruolati all'inizio della terapia biologica.

1152 pazienti (1055 con artrite idiopatica giovanile; 97 con artrite idiopatica giovanile sistemica) hanno iniziato il trattamento con il loro primo biologico dal 1° gennaio 2010 in poi, di cui 1081 (95%; dei 1132 pazienti con dati disponibili) hanno riportato un precedente trattamento con metotrexato. 1050 (91%) su 1152 pazienti hanno iniziato il trattamento iniziale con un TNFi, sebbene tra i 97 pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica, gli inibitori dell'IL-6 e dell'IL-1 fossero la terapia biologica di prima linea più comune (55 [57%] pazienti hanno iniziato il trattamento con l'inibitore di IL-6 tocilizumab; 28 pazienti [29%] hanno iniziato il trattamento con un inibitore di IL-1). La durata mediana del follow-up per paziente era di 2,2 anni (IQR 1,1-3,8; massimo 9,1 anni). Durante il follow-up, 56 (5%) su 1152 pazienti si sono ritirati o sono stati persi al follow-up e 137 (12%) si sono trasferiti in una clinica per adulti dove non era stata ancora stabilita la raccolta dei dati. 270 (23%) su 1152 pazienti hanno iniziato un secondo biologico dopo un tempo mediano di 1,3 anni (IQR 0,6-2,3) dall'inizio del primo biologico, 61 (5%) pazienti hanno iniziato un terzo biologico dopo un tempo mediano di 2,5 anni (IQR 1,6-3,7) dall'inizio del primo biologico e 11 (1%) pazienti hanno iniziato un quarto biologico dopo un tempo mediano di 3,7 anni (IQR 2,4- 5,1) dall'inizio del primo biologico.

Dei 270 pazienti che hanno iniziato un secondo biologico, 163 (60%) hanno cambiato terapia a causa dell'inefficacia del trattamento precedente e 66 (24%) a causa di eventi avversi (41 [15%] pazienti hanno cambiato farmaco per altri motivi non specificati). Dei 1055 pazienti senza artrite idiopatica giovanile sistemica, 250 pazienti hanno iniziato un secondo biologico. 247 (99%) di questi 250 pazienti avevano iniziato il trattamento con un TNFi, di cui 202 (82%) hanno poi iniziato il trattamento con un secondo TNFi, mentre 45 (18%) sono passati da un TNFi ad un'altra classe di biologico. Dei 20 pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica che hanno iniziato un secondo biologico, 8 (40%) pazienti hanno iniziato tocilizumab dopo il

trattamento iniziale con un inibitore dell'IL-1 e 6 (30%) hanno iniziato il trattamento con un inibitore dell'IL-1 dopo il trattamento iniziale con tocilizumab.

Dei 61 pazienti che hanno iniziato il trattamento con un terzo biologico, 24 (39%) avevano cambiato terapia per inefficacia e 20 (33%) per eventi avversi (17 [28%] pazienti per altri motivi). Dei 57 pazienti senza artrite idiopatica giovanile sistemica, 33 (58%) hanno iniziato la terapia di terza linea con tocilizumab, 4 (7%) con abatacept e 4 (7%) con rituximab dopo due precedenti trattamenti con TNFi, sebbene 7 (12%) pazienti siano passati a un terzo TNFi. Quattro pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica hanno iniziato un terzo biologico (tutti inibitori dell'IL-1). Degli 11 pazienti che hanno iniziato un quarto biologico, 4 (36%) sono passati alla nuova terapia a causa di ripetuta inefficacia e 6 (55%) sono passati a causa di inefficacia ed eventi avversi (altri motivi o dati mancanti per 1 [9%] paziente). 6 (55%) su 11 pazienti hanno iniziato la loro terza o quarta classe di prodotti biologici. Dei 270 pazienti che erano stati esposti ad almeno due diverse terapie biologiche, 25 (9%) pazienti avevano tentato nuovamente un trattamento biologico con cui erano stati precedentemente trattati.

240 pazienti sono stati inclusi nell'analisi della risposta a un secondo biologico: 194 (81%) su 240 hanno iniziato un secondo TNFi e 46 (19%) hanno iniziato una classe alternativa di biologico (tocilizumab [n = 33], abatacept [n = 6], rituximab [n = 6] e l'inibitore di IL-12 e IL-23 ustekinumab [n = 1]). Le caratteristiche dei pazienti all'inizio della terapia con il secondo biologico erano simili tra loro, incluso il motivo per l'interruzione del primo biologico.

A 6 mesi (follow-up mediano 0,56 anni [IQR 0,45-0,75]), non sono state identificate differenze per quanto riguarda il cambiamento nelle variabili dei risultati individuali o il punteggio JADAS-71 tra i pazienti che hanno iniziato un secondo TNFi e quelli che hanno iniziato il trattamento con una classe alternativa di biologico. Tra i 240 pazienti con artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, un totale del 22% (IC 95% 16-28) dei pazienti ha raggiunto una risposta ACR Pedi 90 e il 29% (23-36) dei pazienti ha raggiunto un'attività minima della malattia. Non sono state identificate differenze nella proporzione di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR Pedi 90 (odds ratio [OR] 2,5; IC 95% 0,8-7,9; p = 0,11) o attività minima della malattia (OR 1,6; IC al 95% 0,6-3,8; p = 0,33) tra i pazienti che iniziano un secondo TNFi rispetto a una classe alternativa di biologico, aggiustata per i quintili di propensione.

La terapia di seconda linea era ancora in atto ad 1 anno nel 63% (IC al 95% 55-68) dei pazienti e a 2 anni nel 42% (35-49) dei pazienti. La regressione di Cox aggiustata per la propensione non ha identificato differenze significative nella durata del trattamento con un secondo biologico tra pazienti trattati con TNFi e pazienti trattati con una classe alternativa di biologico (p = 0,62). Entro 2 anni, 55 (44%) su 124 pazienti avevano interrotto il secondo biologico a causa dell'inefficacia e 17 (14%) a causa di eventi avversi, senza differenze tra le due coorti.

Le analisi di sensibilità dei pazienti che sono passati dal loro primo biologico a un secondo TNFi o tocilizumab e dei pazienti che hanno iniziato un secondo biologico a causa dell'inefficacia hanno mostrato che a 6 mesi non sono state identificate differenze nelle variabili di esito individuali.

Questo studio rileva che per molti bambini e giovani con artrite idiopatica giovanile il trattamento con un farmaco biologico usato in prima linea non porta sempre beneficio. Non sono state riscontrate prove che il passaggio a un trattamento con un biologico non appartenente alla classe dei TNFi fosse più vantaggioso di un secondo trattamento con un altro TNFi.

Questo è il primo studio osservazionale a riferire che circa un quinto dei bambini e dei giovani con artrite idiopatica giovanile a partire dal loro primo biologico ha continuato a ricevere un secondo biologico e il 5% ha ricevuto almeno tre biologici. Tra i bambini con artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare per i quali un primo biologico era inefficace, non è stata trovata alcuna prova che indichi che cambiare classe di biologico fosse più vantaggioso dell'inizio del trattamento con un secondo biologico appartenente alla stessa classe, nonostante le attuali linee guida ACR. Per capire quale sia il migliore approccio terapeutico sarebbero necessari studi clinici randomizzati e controllati tra le differenti classi di biologici usati nelle varie linee di trattamento. Inoltre, sono necessari ulteriori studi controllati sui farmaci biologici nell'artrite idiopatica giovanile perché il numero di opzioni terapeutiche approvate rimane

limitato rispetto a quelle disponibili per l'artrite reumatoide.

Parole chiave:

Farmaci biologici, inibitori TNF, artrite idiopatica giovanile, efficacia, switch terapeutico.

Conflitto di interessi:

KLH e HEF hanno dichiarato i loro conflitti d'interesse con la ricerca svolta. Gli altri autori non hanno riportato conflitti d'interesse rilevanti con il lavoro pubblicato.

I finanziatori dello studio non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura dell'articolo.

Riferimenti bibliografici:

Lianne Kearsley-Fleet, Eleanor Heaf, Rebecca Davies, Eileen Baildam, Michael W Beresford, Helen E Foster, Taunton R Southwood, Wendy Thomson, Kimme L Hyrich, on behalf of the BCRD and BSPAR-ETN study groups

Frequency of biologic switching and the outcomes of switching in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a national cohort study

Lancet Rheumatol 2020; 2: e217–26 Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30025-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30025-4)

Apixaban per il trattamento del tromboembolismo venoso associato al tumore: risultati di uno studio clinico di non inferiorità

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il tromboembolismo venoso è una causa comune di decessi e complicanze in pazienti affetti da tumore. Molte linee guida raccomandano l'uso di eparina a basso peso molecolare per il trattamento del tromboembolismo venoso associato al cancro ed è stato recentemente inserito l'uso di edoxaban e rivaroxaban. Tuttavia, i benefici clinici di questi agenti orali sono limitati da un più alto rischio di sanguinamento rispetto all'eparina a basso peso molecolare, principalmente di natura gastrointestinale. L'inibitore orale del fattore Xa, apixaban, ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza favorevole nella popolazione generale con tromboembolismo venoso.

Lo studio clinico Caravaggio di seguito presentato ha valutato la non inferiorità di apixaban orale rispetto alla dalteparina subcutanea, un'eparina a basso peso molecolare, per la prevenzione di ricorrenti episodi di tromboembolismo venoso nei pazienti con tumore senza aumentare il rischio di sanguinamento maggiore.

Lo studio clinico multinazionale, randomizzato, controllato, in open label e di non inferiorità è stato sponsorizzato da FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) e finanziato da Bristol-Myers Squibb–Pfizer Alliance. Lo studio è stato coordinato dall'Unità di Ricerca Clinica dell'Università di Perugia, il Centro di Ricerca della Fondazione FADOI e da un Comitato Direttivo.

Soggetti adulti con cancro che avevano una trombosi venosa profonda sintomatica o accidentale prossimale di nuova diagnosi o embolia polmonare erano idonei a partecipare allo studio. La trombosi venosa profonda era definita prossimale se si trovava nella vena poplitea o più prossimale. La trombosi venosa profonda accidentale o l'embolia polmonare sono stati rilevati mediante esami di diagnostica per immagini eseguiti per ragioni diverse dal sospetto clinico di tromboembolia venosa. L'embolia polmonare è stata definita accidentale se interessava un'arteria polmonare segmentaria o più prossimale. I pazienti con diagnosi confermata di cancro, ad eccezione di carcinoma cutaneo basocellulare o a cellule squamose, tumore cerebrale primario, metastasi intracerebrali note o leucemia acuta, erano eleggibili per partecipare allo studio. Il cancro attivo è stato definito come un tumore diagnosticato entro i pregressi 6 mesi, per il quale il trattamento antitumorale era somministrato all'atto dell'arruolamento o durante i 6 mesi prima della randomizzazione o cancro metastatico o localmente avanzato ricorrente. Pazienti con storia di cancro (in confronto ai pazienti con cancro attivo) includevano quelli per i quali era stata fatta una diagnosi entro 2 anni prima

dell'arruolamento. Tra i criteri di esclusione vi erano anche le problematiche relative al trattamento anticoagulante, il rischio di sanguinamento e le problematiche tipiche degli studi clinici sugli agenti anticoagulanti.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 la monoterapia con apixaban o con dalteparina per 6 mesi. La randomizzazione è stata effettuata stratificando per tipologia di tromboembolia venosa (sintomatica o accidentale) e in base al tempo per la diagnosi di tumore (attivo o storico). La dose terapeutica di eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, o eparina frazionata era permessa massimo 72 ore prima della randomizzazione. Apixaban era assunto per via orale alla dose di 10 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni e poi 5 mg due volte al giorno. Dalteparina era assunta per via sottocutanea alla dose di 200 UI/kg di peso corporeo una volta al giorno per il primo mese e successivamente 150 UI/kg al giorno. La massima dose giornaliera permessa di dalteparina era di 18.000 UI. Apixaban è stato fornito da Bristol-Myers Squibb e dalteparina da Pfizer. I farmaci in studio sono stati temporaneamente sospesi nel caso in cui la conta piastrinica sia risultata inferiore a 50.000/mm³ o per qualsiasi altra condizione associata ad un aumentato rischio di sanguinamento, tra cui interventi chirurgici, procedure invasive o alterazione della funzionalità renale.

L'outcome primario è stato il tromboembolismo venoso oggettivamente confermato, che includeva trombosi venosa profonda agli arti inferiori (sintomatica o accidentale), trombosi venosa profonda degli arti superiori, embolia polmonare (sintomatica, accidentale o fatale) durante il periodo di studio di 6 mesi. Il principale outcome di sicurezza è stato il sanguinamento maggiore, definito come sanguinamento acuto clinicamente evidente associato a uno o più dei seguenti criteri: una diminuzione dei livelli di emoglobina di almeno 2 g per decilitro, una trasfusione di 2 o più unità di globuli rossi, sanguinamento in un sito critico (intracranico, intraspinale, intraoculare, quadrante pericardico, intrarticolare, intramuscolare o retroperitoneale), sanguinamento risultante in un intervento chirurgico o sanguinamento fatale, tutti verificatisi durante il periodo di sperimentazione del farmaco fino a 72 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose. Il Comitato centrale ha avuto il ruolo di stabilire se la morte fosse dovuta a cancro, embolia polmonare, sanguinamento, eventi cardiovascolari o altre cause. L'embolia polmonare è stata giudicata causa di decesso sulla base di test diagnostici oggettivi eseguiti prima della morte, durante l'autopsia o quando l'embolia polmonare era la causa più probabile di morte. Sono state programmate visite all'arruolamento e a 4 settimane, 3 mesi, 6 mesi e 7 mesi dopo la randomizzazione, oppure quando si sono verificati nuovi sintomi o segni di tromboembolia venosa o sanguinamento.

L'ipotesi in studio era la non inferiorità di apixaban rispetto alla dalteparina per l'esito primario (tromboembolismo venoso ricorrente) con un margine di non inferiorità pre-specificato di 2,00 per il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% del Hazard Ratio (HR). Pertanto, l'arruolamento di 934 pazienti avrebbe fornito una potenza allo studio dell'80% per mostrare la non inferiorità di apixaban (one-sided $\alpha=0,025$), ipotizzando un'incidenza stimata a 6 mesi dell'outcome primario di efficacia del 7% con dalteparina. La dimensione del campione è stata aumentata a 1168 pazienti tenendo conto di una perdita fino al 20%.

Il set di dati per valutare l'efficacia primaria (popolazione intention-to-treat modificata) e il set di dati per valutare la sicurezza comprendevano tutti i pazienti che erano stati sottoposti a randomizzazione e che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco. Il set di dati sull'efficacia secondaria comprendeva tutti i pazienti che erano stati sottoposti a randomizzazione (popolazione intention-to-treat) insieme alla popolazione per protocollo; quest'ultimo consisteva in tutti i pazienti della popolazione intention-to-treat che avevano completato lo studio nel pieno rispetto del protocollo e senza alcuna deviazione significativa.

Dall'aprile 2017 al giugno 2019, un totale di 1170 pazienti sono stati sottoposti a randomizzazione in 119 centri di 9 Paesi europei, Israele e Stati Uniti; 1155 pazienti sono stati inclusi nell'analisi sulla popolazione intention-to-treat modificata. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti erano simili in entrambi i gruppi a confronto. La durata media del trattamento assegnato è stata di 178 giorni (intervallo interquartile: 106-183) nel gruppo apixaban e 175 giorni (intervallo interquartile: 79-183) nel gruppo dalteparina ($P=0,15$). Prima della sospensione completa del farmaco in studio, 41 pazienti nel gruppo apixaban e 51 pazienti nel gruppo dalteparina ha ricevuto meno dell'80% del trattamento prescritto.

L'outcome primario per il tromboembolismo venoso ricorrente si è verificato in 32 dei 576 pazienti (5,6%) nel gruppo apixaban e in 46 dei 579 pazienti (7,9%) nel gruppo dalteparina

(HR 0,63; IC95%: 0,37-1,07; $P < 0,001$ per la non inferiorità; $P = 0,09$ per la superiorità). Il sanguinamento maggiore è stato osservato in 22 pazienti (3,8%) nel gruppo apixaban e in 23 pazienti (4,0%) nel gruppo dalteparina (HR 0,82; IC95%: 0,40-1,69; $P = 0,60$). L'emorragia gastrointestinale maggiore si è verificata in 11 pazienti (1,9%) nel gruppo apixaban e in 10 pazienti (1,7%) nel gruppo dalteparina, mentre l'emorragia maggiore non gastrointestinale rispettivamente in 11 (1,9%) e 13 (2,2%) pazienti. Non si sono manifestati episodi di sanguinamento fatale nel gruppo apixaban, mentre ve ne sono stati due nel gruppo dalteparina.

L'incidenza cumulativa combinata per la tromboembolia venosa ricorrente e il sanguinamento maggiore è stata del 8,9% nel gruppo apixaban e del 11,4% nel gruppo dalteparina (HR 0,70; IC95%: 0,45-1,07). Emorragie clinicamente rilevanti non maggiori si sono avute in 52 pazienti (9,0%) con apixaban e in 35 pazienti (6,0%) con dalteparina (HR 1,42; IC95%: 0,88-2,30). Casi di decesso per ogni causa dopo il giorno 210 sono stati registrati in 135 pazienti (23,4%) nel gruppo apixaban e in 153 pazienti (26,4%) nel gruppo dalteparina. Molte morti erano correlate al tumore (85,2% nel gruppo apixaban e 88,2% nel gruppo dalteparina); 4 decessi erano correlati al tromboembolismo venoso e 2 al sanguinamento insorto in ciascun gruppo di trattamento. I due decessi per sanguinamento nel gruppo apixaban si sono verificati dopo 3 giorni dalla sospensione del farmaco in studio. Infine, tra gli eventi avversi più comuni è stata riportata la progressione del cancro.

Nello studio Caravaggio, apixaban per via orale non è risultato inferiore alla dalteparina per via sottocutanea nel trattamento del tromboembolismo venoso ricorrente in pazienti affetti da cancro.

La frequenza di emorragia maggiore è stata simile tra apixaban e dalteparina, tra cui il sanguinamento gastrointestinale maggiore. Secondo gli autori, questo dato è in contrasto con studi precedenti secondo cui l'incidenza di sanguinamento per gli anticoagulanti orali diretti è maggiore rispetto alla dalteparina sottocutanea in una simile popolazione. In questo studio sono stati considerati principalmente pazienti con cancro attivo avanzato e tromboembolismo venoso sintomatico acuto. La prevalenza di tumore in fase attiva, la durata della malattia e l'uso di terapie antitumorali erano simili a quelle di pazienti arruolati in altri studi. Lo studio ha presentato diversi limiti. Innanzitutto, si è trattato di uno studio open label al fine di evitare l'uso di placebo per via parenterale per 6 mesi. Tuttavia, il numero di sospetti episodi di tromboembolismo venoso era simile nei due gruppi a confronto e tutti gli eventi sono stati valutati in cieco. In secondo luogo, l'emorragia gastrointestinale non era un outcome dello studio pre-specificato ma, dopo la pubblicazione dei risultati di studi condotti con altri anticoagulanti orali, tale sanguinamento è emerso come un outcome rilevante di sicurezza. In terzo luogo, i pazienti con tumore cerebrale, metastasi cerebrali conosciute o leucemia acuta sono stati esclusi per ragioni di sicurezza, per cui i risultati dello studio non possono essere estesi a questa sottopopolazione. Infine, la grandezza del campione ha permesso una potenza dello studio per l'esito primario di efficacia (tromboembolismo venoso ricorrente), ma non per il sanguinamento.

Il profilo di sicurezza favorevole di apixaban osservato in questo studio è in accordo con i risultati di studi precedenti.

Pertanto, gli autori sono del parere che pazienti affetti sia da tumore che da tromboembolismo venoso ricorrente sono eleggibili al trattamento con apixaban, inclusi i pazienti con tumori gastrointestinali e che tale anticoagulante orale non è risultato inferiore alla dalteparina, senza un aumentato rischio di sanguinamento maggiore.

Parole chiave

Apixaban, tromboembolismo venoso, cancro, dalteparina, non inferiorità, studio clinico randomizzato e controllato

Conflitti di interesse

Lo studio è stato finanziato da Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance.

Referenza

Agnelli G, et al; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Rafforzamento della chiusura di stomia con impiego profilattico di protesi biologica rispetto alla pratica standard (ROCSS): uno studio multicentrico, randomizzato e controllato*A cura della Dott.ssa Era Gorica e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La chiusura di stomia addominale è un'operazione molto comune, con 6295 casi realizzati in Inghilterra nel periodo 2017-2018. Viene effettuata sia in pazienti giovani con malattie infiammatorie croniche intestinali che in soggetti anziani, di solito affetti da cancro coloretale. La chiusura è associata a complicanze ad alto rischio come la contaminazione della stomia con contenuto intestinale. Questo fenomeno può causare infezioni che rappresentano un fattore di rischio importante, con conseguente formazione di lesioni peristomali ulcerative, riconosciute comorbidità di breve e lungo termine. Diversi studi di coorte hanno evidenziato in circa il 30% dei pazienti lo sviluppo di laparocele clinicamente rilevabile entro 2 anni dall'intervento chirurgico. Circa la metà di questi casi richiede reintervento chirurgico per migliorare la qualità di vita del paziente. In caso di infezione della stomia da materiale fecale o intestinale, l'uso di protesi sintetiche per la profilassi di laparocele risulta comportare un peggioramento e prolungamento dell'infezione. L'impiego di protesi o reti biologiche, comunemente costituite da collagene, sembra produrre un rischio inferiore di infezione, infatti, queste, una volta incorporate nel tessuto ospite, rafforzano la parete addominale e sembrano ridurre l'insorgenza di ernia. L'efficacia e la sicurezza di reti biologiche in ambienti complessi e contaminati è stata suggerita da una serie limitata di casi retrospettivi ma non in studi clinici randomizzati, precludendone l'impiego nella normale pratica clinica.

Scopo del presente studio è stato valutare se l'impiego di una protesi biologica (a base di collagene) può ridurre l'incidenza di laparocele, clinicamente rilevabile, rispetto alle tecniche chirurgiche classiche di chiusura di colostomia.

Il presente studio randomizzato controllato, denominato Reinforcement of Closure of Stoma Site (ROCSS), è stato condotto dal ROCSS Collaborative and West Midlands Research Collaborative in 37 ospedali di tre paesi europei (35 nel Regno Unito, uno in Danimarca e uno in Olanda). Nei centri partecipanti sono stati considerati eleggibili allo studio i pazienti di età pari o superiore a 18 anni sottoposti a ileostomia elettiva o chiusura di colostomia (terminale o a doppia canna), indipendentemente dall'approccio chirurgico utilizzato per costruire la stomia (chirurgia tradizionale o laparoscopica) o dalla tecnica operativa usata. I soggetti arruolati nello studio sono stati assegnati, in modo casuale, in rapporto 1:1 all'innesto di rete biologica (gruppo mesh) o alla chiusura convenzionale senza impianto protesico (gruppo di controllo). I dati di esito sono stati raccolti dopo 30 giorni dall'intervento e a 1 e 2 anni dopo la randomizzazione. I criteri di esclusione sono stati: (1) previsione pre-operatoria da parte del chirurgo di una protesi a maglie larghe per possibile insorgenza di ernia parastomale di grandi dimensioni; (2) partecipazione ad un altro studio clinico su tecniche chirurgiche durante lo stesso intervento; (3) allergia a prodotti a base di collagene o di origine suina; (4) storia di poliposi adenomatosa familiare (per aumentato rischio di tumore desmoide, facilmente confondibile nella diagnosi clinica di ernia); (5) incapacità di fornire consenso informato scritto. La valutazione del follow-up clinico e della stomia sono stati effettuati in cieco da medici e infermieri specialisti. Come outcome primario è stato misurato il tasso di insorgenza di laparocele, definito come sporgenza discreta palpabile o visibile nel sito della chiusura di stomia, associata a un difetto fasciale palpabile e diagnosticato clinicamente entro i 2 anni dalla randomizzazione. Come outcome secondari sono stati valutati: (1) tasso di sviluppo di ernia peristomale diagnosticata con esame TAC ad 1 anno post-randomizzazione. Questa misura di esito permette l'analisi delle prestazioni di una TAC a 12 mesi come surrogato del tasso di comparsa di ernia clinica a 24 mesi; (2) tasso di ernia sintomatica (nodulo o dolore

locale nel sito di chiusura di stomia) ad 1 e 2 anni dopo la randomizzazione; (3) tasso di reintervento chirurgico entro 2 anni dalla randomizzazione; (4) complicanze chirurgiche, comprese infezioni nel sito chirurgico (a 30 giorni dopo l'intervento e a 1 anno post-randomizzazione) e formazione di sieroma (1 anno dopo il trattamento); (5) qualità della vita tramite il test EuroQol EQ-5D (3 livelli) a 30 giorni dall'intervento, a 1 e 2 anni dopo la randomizzazione; (6) dolore analizzato con scala analogica visiva a 100 punti a 30 giorni dall'intervento, a 1 e 2 anni dopo la randomizzazione; e (7) analisi economica dello stato di salute.

Tra il 28 novembre 2012 e l'11 novembre 2015, sono stati arruolati 1286 pazienti, di cui 790 soggetti sono risultati eleggibili e randomizzati per lo studio. Di questi, 394 (50%) pazienti sono stati sottoposti a chiusura della stomia con protesi a base di rete biologica (gruppo mesh) mentre i restanti soggetti sono stati sottoposti ad intervento standard di chiusura (gruppo controllo). Alla fine dei 2 anni, il 95% dei pazienti arruolati ha completato il follow-up nel gruppo mesh e il 94% nel gruppo del controllo. L'endpoint primario relativo al tasso di sviluppo di ernia clinicamente rilevabile dopo 2 anni è risultato pari al 12% (39 casi su 323 pazienti) nel gruppo mesh, e al 20% (64 casi su 327 pazienti) nel gruppo controllo (rischio relativo aggiustato [RRa]=0,62, IC95%=0,43-0,90; p=0,012). In 455 pazienti, per i quali sono state eseguite scansioni TAC postoperatorie durante il primo anno, si è osservato un tasso inferiore di comparsa di ernia, visibile radiologicamente, nel gruppo mesh rispetto a quello controllo (9% [20 casi su 229 soggetti] versus 21% [47casi su 226 pazenti]; RRa=0,42, IC95%=0,26-0,69; p<0,001). È stata riscontrata una tendenza alla riduzione di comparsa di ernia sintomatica (16% di pazienti del gruppo mesh versus 19% di soggetti controllo; RRa=0,83, IC95%=0,60-1,16; p=0,29) e di re-intervento chirurgico (12% (42 casi su 344 pazienti) del gruppo mesh vs 16% (54 casi su 346 pazienti) del gruppo controllo; RRa=0,78, IC95%=0,54-1,13; p = 0,19) dopo 2 anni, anche se questi risultati non hanno raggiunto significatività statistica. Non sono state osservate differenze significative fra i due gruppi per quanto concerne il tasso di infezione della ferita, di comparsa di sieroma, la qualità della vita, il grado di dolore, o l'insorgenza di eventi avversi gravi.

In conclusione, il rafforzamento della parete addominale con una rete biologica al momento della chiusura di stomia ha ridotto il tasso di sviluppo di ernia peristomale, clinicamente rilevabile, entro i 24 mesi dall'intervento chirurgico, con un profilo di sicurezza accettabile. I risultati di questo studio evidenziano l'utilità dell'impiego di protesi biologiche per la chiusura di stomia al fine di ridurre la formazione precoce di laparocèle.

Parole chiave: stomia; protesi biologica; collagene

Conflitto d'interesse: Nessun conflitto dichiarato dagli autori.

Riferimento bibliografico: Reinforcement of Closure of Stoma Site (ROCSS) Collaborative and West Midlands Research Collaborative. Prophylactic biological mesh reinforcement versus standard closure of stoma site (ROCSS): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10222):417-426.

Un cerotto intelligente con controllo wireless, con aghi miniaturizzati stampati in 3D

A cura della Dott.ssa Cristina Luceri

Le ferite vengono definite croniche quando non si rimarginano spontaneamente nell'arco di 3 mesi. Sono una delle complicanze più devastanti associate al diabete di tipo II e la principale causa di amputazione non traumatica degli arti. Ne soffrono più di 4 milioni di statunitensi e, considerando il progressivo invecchiamento della popolazione e l'aumentata incidenza dell'obesità e del diabete, si stima che i casi di ferite croniche saranno sempre più comuni.

Nelle ferite croniche, la cascata di processi fisiologici che porta alla guarigione delle ferite risulta interrotta. L'insufficiente, se non assente, vascolarizzazione, riducendo la disponibilità di nutrienti ed ossigeno, determina la formazione di tessuto necrotico, infiammazione e produzione di essudato che favorisce la crescita di biofilm e l'instaurarsi di infezione batteriche.

Il trattamento delle ferite croniche richiede l'uso di agenti farmacologici diversi, da utilizzare nelle diverse fasi della rigenerazione del tessuto. Di norma questi farmaci vengono somministrati per via topica, attraverso medicazioni, pomate o bendaggi ma le ferite croniche sono in genere coperte da una crosta e da uno strato di tessuto necrotico, con il tessuto vivo situato al di sotto di questi strati; questo aspetto, unito alla presenza di essudato, riduce notevolmente la biodisponibilità dei farmaci a livello del tessuto da trattare.

L'articolo di Derakhshandeh e collaboratori, descrive la realizzazione di un dispositivo programmabile, in grado di erogare attivamente una varietà di farmaci, con profili temporali indipendenti, attraverso l'uso di aghi miniaturizzati, fino agli strati più profondi del letto della ferita. Il dispositivo è stato valutato in modelli in vitro e su ferite cutanee prodotte in topi diabetici, testando la sua capacità di veicolare il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

Scopo dello studio è stato quello di sviluppare e testare un dispositivo in grado di somministrare per via transdermica, farmaci agli strati più profondi di ferite croniche, consentendo il controllo temporale della cinetica di rilascio del farmaco attraverso l'uso di una applicazione mobile.

In questo studio, gli Autori, ricercatori presso diverse università statunitensi, hanno realizzato attraverso una stampante 3D, aghi miniaturizzati cavi, strutturati in serie (miniaturized needle array, MNA) costituiti da una resina biocompatibile. La spaziatura e la lunghezza degli aghi, le dimensioni della base e i diametri di apertura sono stati selezionati considerando le caratteristiche delle ferite croniche. Ad esempio, la lunghezza di ≈ 2 mm è stata scelta per consentire agli MNA di passare attraverso la crosta e parte del tessuto necrotico della ferita, considerando che lo spessore del derma e dell'epidermide nella pelle umana, è compreso tra 0,5 e 2 mm. La biocompatibilità degli MNA è stata valutata su cellule di vena ombelicale umana (HUVEC) delle quali è stata misurata la vitalità e gli eventuali effetti sulla proliferazione, collocando gli MNA direttamente nel terreno di coltura. Il grado di degradazione degli aghi è stato misurato esponendoli per tre giorni ad una soluzione che imitasse la composizione dell'essudato, senza osservare segnali di erosione. Gli autori hanno anche verificato le proprietà meccaniche degli MNA, misurandone la deformazione applicando tensioni crescenti. Gli MNA si sono piegati con una forza di compressione di ≈ 78 N, decisamente superiore a quella misurata su pelle fresca di maiale dove la forza di penetrazione e retrazione degli aghi è pari a meno di 2N. Per consentire la gestione indipendente di due farmaci diversi, il prototipo è stato progettato disegnando due serie di microcanali, micropompe e due serbatoi per le soluzioni dei farmaci. Il sistema può quindi consentire la somministrazione di due farmaci con dosaggio indipendente, impostando singolarmente le due micropompe, con profili di erogazione diversi. I microcanali sono stati fabbricati in polidimetilsilossano (PDMS) per garantire flessibilità, basso assorbimento di proteine, biocompatibilità, permeabilità all'ossigeno e trasparenza per consentire, attraverso il cerotto, di ispezionare la ferita. Per ridurre il costo e rendere il cerotto flessibile e leggero, gli autori lo hanno realizzato costituito da due moduli, uno usa e getta con gli MNA e i microcanali e uno riutilizzabile che ospita i serbatoi di farmaci, le micropompe, la fonte di alimentazione e i circuiti elettrici. Le micropompe sono controllate applicando un segnale digitale modulato da un microcontrollore. La piattaforma è stata costruita per poter essere interfacciata con smartphone tramite bluetooth ed progettata con una applicazione per regolare la programmazione remota della benda.

Per valutare il prototipo per il trattamento delle ferite croniche, gli autori hanno sviluppato un modello in vitro, che mimasse la crosta e il tessuto necrotico che copre il tessuto vitale della ferita, usando un inserto per coltura cellulare con pori di 3 μ m rivestito con gel di agarosio al 3% (p/v) dallo spessore di 32 mm; l'inserto era inserito in una piastra contenete PBS a rappresentare il letto della ferita. Hanno quindi realizzato un cerotto miniaturizzato con un diametro di 10 mm che hanno posto sul gel di agarosio attraverso il quale hanno somministrato 100 μ L di una soluzione di albumina sierica bovina (BSA), applicata anche direttamente sul gel per simulare una somministrazione topica. Dopo 180 minuti, l'uso degli MNA ha consentito il passaggio del 70% di BSA nella camera inferiore mentre solo l'1% di albumina è passato per "via topica" attraverso il gel. Successivamente gli autori hanno testato l'efficacia nella somministrazione di VEGF in cellule HUVEC, operando un scratch di 200 μ m nel monostrato di cellule a confluenza. I risultati dell'esperimento hanno mostrato che le cellule

che avevano ricevuto VEGF tramite MNA avevano un tasso di migrazione paragonabile al gruppo di controllo positivo, dove il VEGF era stato aggiunto direttamente al terreno di coltura. La chiusura completa dello scratch è stata raggiunta in 4 ore mentre la migrazione e la percentuale di chiusura misurata in cellule che avevano ricevuto VEGF per via topica, cioè applicato direttamente sul monostrato, sono state significativamente minori. Per studiare ulteriormente i potenziali benefici dell'uso degli MNA nel trattamento di ferite croniche associate a diabete è stato infine condotto uno studio su topi Leprdb, animali con una mutazione sul gene che codifica per il recettore della leptina, nei quali si osserva un aumento di glicemia a 4 settimane e iperglicemia a 8 settimane di vita. Il rallentamento nella guarigione delle ferite ne fa un buon modello per studiare le ferite croniche anche se i meccanismi di guarigione delle ferite nei roditori non sono le stesse di quelle umane. Gli animali sono stati divisi in tre gruppi: un controllo negativo, privo di trattamento, un gruppo trattato con soluzione di VEGF, per via topica, e un gruppo MNA in cui la soluzione di VEGF è stata erogata usando MNA, per 10 minuti, applicati direttamente nel letto della ferita. Il primo giorno, a tutti i topi è stato praticato un piccolo taglio sul dorso, e ai giorni 5 e 7 (per consentire la formazione di una crosta) gli animali hanno ricevuto il trattamento previsto. Non è stato osservato edema dopo il trattamento e, misurando l'area della ferita, sono state osservate differenze significative già dal giorno 13 post-chirurgia. Alla fine dell'esperimento (giorno 19) la chiusura media della ferita nel gruppo MNA era del 95%, gli animali trattati per via topica hanno raggiunto una chiusura del 55% e il gruppo di controllo del 40%, circa. Anche la qualità della guarigione della ferita è risultata significativamente migliore (inclusa la ricrescita dei peli a livello del tessuto neoformato) negli animali che avevano ricevuto VEGF attraverso MNA, probabilmente grazie ad una migliore vascolarizzazione della ferita e alla crescita e differenziazione del nuovo tessuto. Istologicamente, in tutti i gruppi, la giunzione tra ferita chirurgica e pelle adiacente è stata osservata leggermente o moderatamente ispessita da tessuto di granulazione, ma le ferite dei trattati attraverso l'uso di MNA hanno mostrato segni di una guarigione organizzata, con ricrescita di tutti gli elementi dermici, follicolari ed epidermici. Mediante immunofluorescenza è stato infine evidenziato che nel gruppo MNA, a livello della ferita c'era una espressione di CD-31, una proteina espressa dalle cellule endoteliali e indicativa di vascolarizzazione, significativamente più alta, ed una ridotta espressione di MMP9, una proteasi coinvolta nel degrado della matrice extracellulare.

Questo articolo descrive lo sviluppo di una piattaforma programmabile che consente di controllare attivamente il rilascio di più farmaci attraverso pompe miniaturizzate, controllate in modalità wireless, tramite un'applicazione smartphone. L'efficacia degli MNA nel trasferimento di composti attivi attraverso la crosta della ferita e i tessuti necrotici è stata prima dimostrata in vitro e poi su lesioni cutanee a spessore pieno, in topi diabetici, trattati con VEGF. I risultati hanno mostrato una differenza significativa nella rimarginazione della ferita e nella qualità della guarigione stessa, suggerendo che l'uso di cerotti costituiti da serie di aghi miniaturizzati possa sostituire efficacemente i metodi utilizzati nella pratica clinica per la cura delle ferite croniche.

Parole chiave: stampa 3D, rilascio attivo di farmaci, ferite croniche.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Derakhshandeh et al. A Wirelessly Controlled Smart Bandage with 3D-Printed Miniaturized Needle Arrays. *Adv. Funct. Mater.*, 2020; doi: 10.1002/adfm.201905544.

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.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/>, 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 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 con oggetto: CANCELLA.
