



## Newsletter numero 87 del 01.10.2011

**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

- Riduzione del volume dei noduli tiroidei da levotiroxina e iodio da soli o in combinazione: uno studio randomizzato, placebo-controllo (studio LISA)
- Rivaroxaban versus warfarin nella fibrillazione atriale non valvolare (studio Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ROCKET AF)
- Iperkalemia indotta da trimetoprim-sulfametossazolo nei pazienti anziani che ricevono spironolattone: studio caso-controllo nested
- Efficacia (Effectiveness) del vaccino pentavalente anti-rotavirus in patologie gravi
- Efficacia e sicurezza a lungo termine di adalimumab in pazienti con psoriasi moderata-severa trattata per 3 anni: risultati dell'estensione in aperto dello studio REVEAL (Randomized Controlled Evaluation of Adalimumab)
- Utilizzo degli analgesici oppioidi su prescrizione e la co-somministrazione di benzodiazepine nelle donne prima, durante e dopo la gravidanza: uno studio di coorte di popolazione.
- Effetto della somministrazione di antipsicotici di seconda generazione a pazienti affetti da malattia di Alzheimer valutato tramite la diminuzione del carico di lavoro del caregiver

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

- Appropriatelyzza di un sistema innovativo per la somministrazione di ossigeno a pazienti pediatrici
- Aria ambiente versus somministrazione di ossigeno per la rianimazione di neonati prematuri: lo studio ROAR (Room-Air Versus Oxygen Administration for Resuscitation of Preterm Infants)
- Inaspettato aumento di infezioni ematiche catetere-correlate dopo l'adozione da parte di un ospedale pediatrico statunitense dello Spiros closed male connector

**Riduzione del volume dei noduli tiroidei da levotiroxina e iodio da soli o in combinazione: uno studio randomizzato, placebo-controllo (studio LISA)**

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il trattamento del gozzo uni- o multi-nodulare e/o dei noduli tiroidei rimane ancora una sfida significativa in tutto il mondo. Tuttavia, i dati sul trattamento del gozzo nodulare sono ancora insufficienti poiché il numero di pazienti valutati nei diversi studi clinici è stato troppo basso per dimostrare effetti clinici rilevanti del trattamento sul volume dei noduli tiroidei. Nella metà degli studi effettuati sull'efficacia del trattamento con T4 (tiroxina) quest'ultima è stata usata solo a dosaggi soppressivi del TSH (tireotropina) ( $TSH < 0,1$ ) che non sono stati a lungo tollerati per la comparsa di effetti collaterali mentre una parziale soppressione del TSH (limite superiore 0,4) ha portato un lieve beneficio della terapia con T4 vs placebo. La terapia del gozzo nodulare con iodio è stata, invece, valutata solo in uno studio placebo-controllo.

Obiettivo primario del presente lavoro è stato quello di valutare gli effetti della terapia con T4 e iodio e della terapia combinata T4+iodio rispetto al placebo sul gozzo nodulare in termini di cambiamento del volume totale di tutti i noduli, per un periodo di 12 mesi. L'obiettivo secondario è stato quello di comparare i cambiamenti nel volume del gozzo, nel numero e nell'ecogenicità dei noduli.

Lo studio è multicentrico, prospettico, doppio cieco, randomizzato, placebo-controllo della durata di 12 mesi. Hanno partecipato allo studio 60 centri tedeschi. Sono stati esaminati tutti i pazienti con gozzo nodulare che soddisfacevano i criteri di inclusione dello studio: razza caucasica; età compresa tra 18-65 anni; valore del TSH normale (intervallo 0,6-3,0 mU/l); noduli tiroidei nel contesto di una tiroide di dimensioni normali o aumentate; almeno un nodulo con diametro  $\geq 1$  cm; per i noduli  $> 1$  cm, la diagnosi doveva essere effettuata in accordo alle linee guida degli standard diagnostici delle malattie tiroidee, per escludere eventuale malignità. I criteri di esclusione sono stati: terapia tiroidea negli ultimi 3 anni; nota struttura tiroidea autonoma focale o diffusa; presenza di cisti tiroidee; controindicazioni allo iodio; trattamento concomitante con farmaci contenenti iodio o uso di mezzo di contrasto contenente iodio nelle ultime 6 settimane; presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (massimo 2 volte il valore normale) o nota tireopatia autoimmune; malattia coronarica sintomatica; orbitopatia endocrina; precedente terapia con radioiodio o interventi chirurgici; ogni malattia acuta o allergica; gravidanza nota al tempo dello *screening*; dermatite erpetiforme; risultati di laboratorio patologici. Sono state effettuate 5 visite: *screening* (V1), randomizzazione (V2) e 3 visite di *follow-up* a 3 mesi (V3), 6 mesi (V4) e 12 mesi (V5) dall'inizio del trattamento. Ad ogni visita è stata effettuata un'ecografia con sonda di 7,5 o 10 MHz e una misurazione del volume del gozzo e dei noduli. Alle V2, V3, V4 e V5 è stato dosato il TSH presso un laboratorio centralizzato. Gli anticorpi anti-tireoperossidasi e i valori clinici di laboratorio sono stati dosati alle V1 e V2 presso i laboratori dei centri in studio. La concentrazione della ioduria è stata effettuata alle V2 e V5 con metodica HPLC. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati alla V2 ad uno dei 4 gruppi di trattamento: 1) placebo, 2) iodio (150  $\mu$ g di ioduro di potassio al giorno), 3) T4 (75  $\mu$ g di levotiroxina al giorno), 4) T4+iodio (combinazione di 75  $\mu$ g di levotiroxina e 150  $\mu$ g di ioduro di potassio al giorno). Dopo la determinazione del TSH alla V3, nei bracci di trattamento T4 e T4+iodio la dose di T4 è stata adattata per mantenere il TSH nell'intervallo di 0,2-0,8 mU/l: se  $TSH < 0,2$  mU/l la dose di T4 era ridotta a 50  $\mu$ g/die, se invece  $TSH > 0,8$  mU/l veniva incrementata a 100  $\mu$ g/die. In 38 pazienti il trattamento è stato interrotto per la comparsa di eventi avversi seri, per i quali gli sperimentatori non hanno trovato una correlazione causale con i farmaci in studio. Due pazienti appartenenti al gruppo placebo hanno presentato fibrillazione atriale. Sono stati esaminati 1245 pazienti con gozzo nodulare; 1020 pazienti sono stati randomizzati ma di questi, 7 pazienti non hanno ricevuto nessuna dose dei farmaci in studio, in 47 il diametro nodulare non ha raggiunto i valori richiesti e in 172 la documentazione ecografica è risultata frammentaria per cui tali dati non sono stati utilizzati. L'analisi primaria è stata quindi eseguita su 794 pazienti. Nei pazienti in studio non sono state riscontrate differenze significative delle caratteristiche demografiche, della tiroide o di altre patologie o dell'escrezione urinaria di iodio iniziale. Tuttavia è stato riscontrato un *trend* non significativo verso l'alto per quanto riguarda l'escrezione urinaria di iodio nel gruppo di

trattamento con iodio e la presenza di noduli di volume più piccolo nel gruppo di trattamento con T4. L'escrezione urinaria di iodio è aumentata significativamente in tutti e quattro i gruppi di trattamento, l'aumento è stato maggiore nei 2 gruppi di trattamento con iodio e le differenze tra il gruppo iodio vs T4 e il gruppo T4+ iodio vs placebo sono state significative. La media del volume nodulare totale è risultata significativamente ridotta nei 3 gruppi di trattamento attivo; comparando il volume nodulare iniziale alla V2 fino alla V5, il volume medio dei noduli è diminuito: -5,2% del gruppo placebo, -9,0% del gruppo iodio, -12,1% del gruppo T4 e -21,1% del gruppo T4+iodio. Comparate con placebo le riduzioni del volume nodulare sono state: -17,3% (95% CI -24,8% – -9,0%;  $p<0,001$ ) nel gruppo T4+iodio, -7,3% (95% CI -15,0% – -1,2%;  $p=0,201$ ) nel gruppo T4, -4,0% (95% CI -11,4% – -4,2%;  $p=0,328$ ) nel gruppo iodio. In comparazione diretta, la terapia con T4+iodio è stata significativamente superiore a T4 ( $p=0,018$ ) o a iodio ( $p=0,003$ ). La riduzione del volume nodulare nel gruppo di trattamento T4+iodio si è sviluppata gradualmente e non è terminata durante l'intero periodo di osservazione. Le variazioni individuali sono state notevolmente eterogenee e come risultato di questa elevata variabilità, tra il 42,2% (placebo) e il 26,7% (T4+iodio) dei pazienti ha mostrato un incremento dei volumi nodulari totali anche se la media dei volumi era diminuita. Decrementi maggiori al 50% sono stati osservati nel 8,5/9,5/7,6/11,3% dei noduli valutati nei gruppi placebo/iodio/T4/T4+iodio, rispettivamente. Come per il volume nodulare totale, anche per il volume tiroideo sono state osservate significative riduzioni rispetto a V2 nei 3 gruppi di trattamento attivo. Le riduzioni sono state significativamente più pronunciate con T4+iodio rispetto a placebo o a iodio e con T4 rispetto a placebo: -7,9% (95% CI -11,8 – -3,9%,  $p<0,001$ ) nel gruppo T4+iodio, -5,2% (95% CI -8,7 – -1,6%,  $p=0,024$ ) nel gruppo T4 e -2,5% (95% CI -6,2 – 1,4%,  $p=0,207$ ) nel gruppo iodio. La terapia T4+iodio si è dimostrata significativamente superiore alla terapia con iodio ( $p=0,034$ ) ma non a quella con T4 ( $p=0,190$ ). La riduzione del volume tiroideo con T4+iodio e con T4 si è sviluppata gradualmente in maniera simile a quella del volume nodulare totale, ma meno pronunciata. Sono stati osservati cambiamenti nel numero dei noduli che sono risultati aumentati con placebo o iodio e diminuiti con T4 e T4+iodio; tuttavia variazioni dal basale o differenze tra gruppi non sono state significative così come nessuna differenza nei gruppi è stata riscontrata nei confronti dell'ecogenicità. La riduzione del volume nodulare è stata più pronunciata in pazienti con tiroide di grandi dimensioni (volume tiroideo al basale superiore a 25 ml e 18 ml per gli uomini e le donne rispettivamente; variazioni dal basale comparati con quello normale: -8,4%, 95% CI -11,4 – -5,4%,  $p<0,001$ ), con TSH>1,0 (variazioni dal basale TSH>1,0 vs TSH≤1,0: -5,3%, 95% CI -8,1 – -2,5%,  $p<0,001$ ) e nei pazienti più anziani (variazioni dal basale -1,8% ogni 10 anni di età, 95% CI -3,2 – -0,3%,  $p=0,016$ ). In pazienti con indice di massa corporea elevato, le riduzioni sono state più piccole (variazioni dal basale +1,6% ogni 5 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI +0,2 – +3,0%,  $p=0,023$ ). Questi effetti sono stati indipendenti dal trattamento.

Questo studio ha fornito informazioni utili riguardo al trattamento medico del gozzo nodulare del singolo paziente. Sebbene limitato dalla breve durata di trattamento (12 mesi) e privo di dati riguardanti le variazioni dei sintomi correlati alla presenza dei noduli, lo studio suggerisce di trattare i pazienti con noduli tiroidei con terapia combinata T4+iodio per limitare le dimensioni e prevenire la comparsa di ulteriori noduli tiroidei. La constatazione che solo la terapia combinata non TSH-soppressiva risulta in una riduzione significativa del volume dei noduli tiroidei può essere spiegata o dalla supplementazione di iodio o da un'interazione T4-iodio non nota che necessita di ulteriori ricerche.

In una regione con sufficiente supplemento di iodio, 12 mesi di trattamento con terapia combinata T4+iodio con soppressione parziale del TSH, riducono significativamente il volume dei noduli tiroidei rispetto a ciascuno dei singoli trattamenti o al placebo.

**Parole chiave:** noduli tiroidei, levotiroxina, studio randomizzato placebo-controllo

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato supportato da Sanofi-Aventis. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

**Riferimenti bibliografici:** Grussendorf M et al. Reduction of Thyroid Nodule Volume by Levothyroxine and Iodine Alone and in Combination: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Sep;96(9):2786-2795.

**Rivaroxaban versus warfarin nella fibrillazione atriale non valvolare (studio Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation; ROCKET AF)**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'uso del warfarin riduce il rischio di eventi ischemici in pazienti con fibrillazione atriale, tuttavia richiede frequenti monitoraggi ed aggiustamenti posologici. Rivaroxaban, un inibitore diretto del fattore Xa, può fornire un effetto anticoagulante più costante e prevedibile del warfarin.

Questo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia di rivaroxaban vs warfarin nella prevenzione di ictus e degli episodi embolici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, a rischio moderato-alto di ictus.

Il trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con modalità *double-dummy* (è una modalità che si adatta per somministrare in condizione di doppia cecità due farmaci che hanno formulazioni o modalità di somministrazione diverse: i pazienti di entrambi i gruppi assumono il farmaco attivo ed il placebo dell'altro trattamento) ed *event-driven*, è stato condotto presso 1178 centri in 45 Paesi su pazienti con fibrillazione atriale, confermata elettrocardiograficamente, a rischio moderato-alto di ictus. Sono stati considerati ad alto rischio i pazienti con storia di ictus, attacco ischemico transitorio, embolismo sistemico o almeno due dei seguenti fattori di rischio secondo la scala CHADS<sub>2</sub>\* ( $\geq 2$ ): insufficienza cardiaca o frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ , ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito. Secondo il protocollo dello studio, solo il 10% dei pazienti per ogni regione non doveva avere avuto né storia di ictus ischemico o attacco ischemico transitorio o embolismo sistemico, né più di due fattori di rischio; al contrario il 90% dei pazienti doveva avere storia di tromboembolismo e almeno tre fattori di rischio.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose fissa di rivaroxaban (20 mg/die o 15 mg/die nei pazienti con  $Cl_{cr}$  tra 30 e 90 ml/min) o warfarin con posologia aggiustata secondo INR da 2 a 3.

L'obiettivo dello studio è stato verificare la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin riguardo agli *end-point* primari rappresentati da ictus (ischemico o emorragico) ed embolismo sistemico. Gli *end-point* secondari sono stati un composito di ictus, embolismo sistemico o morte per cause cardiovascolari; un composito di ictus, embolismo sistemico, morte per cause cardiovascolari o infarto del miocardio; componenti singole degli *end-point* compositi. L'*end-point* primario di sicurezza è stato un composito di eventi di sanguinamenti maggiori e non maggiori, ma clinicamente rilevanti.

Sono state condotte tre tipologie di analisi:

- *analisi per protocol* (per la non inferiorità): sono stati analizzati i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e che non hanno violato il protocollo; tali pazienti sono stati osservati per il periodo durante il quale hanno ricevuto il trattamento assegnato (o entro 2 giorni dall'ultima dose).
- *as treated (safety) population* (per la superiorità): sono stati analizzati tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio; tali pazienti sono stati osservati, indipendentemente dalla violazione del protocollo, per il periodo durante il quale hanno assunto il farmaco assegnato (o entro 2 giorni dall'ultima dose).
- *intention to treat* (ITT; per la non inferiorità e la superiorità): sono stati analizzati tutti i pazienti randomizzati; tali pazienti sono stati osservati sia durante il trattamento che dopo l'interruzione prematura.

Dal 18 dicembre 2006 al 17 giugno 2009, sono stati randomizzati 14264 pazienti. Lo studio è terminato il 28 maggio 2010. Il 23,7% dei pazienti del gruppo rivaroxaban ed il 22,2% del gruppo warfarin ha interrotto precocemente il trattamento assegnato. La durata media del trattamento è stata di 590 giorni ed il periodo medio di *follow-up* di 707 giorni. L'età media è stata di 73 anni (un quarto dei pazienti aveva più di 78 anni) ed il 39,7% dei pazienti era di sesso femminile. Tra le patologie concomitanti, il 90,5% della popolazione in studio soffriva di ipertensione, il 40% di diabete, il 54,8% aveva avuto un episodio precedente di ictus,

embolismo sistemico o attacco ischemico transitorio. L'indice di rischio secondo la scala CHADS<sub>2</sub> è stato in media pari a 3,5 (scala da 1 a 6).

Nell'analisi *per protocol*, 188 pazienti trattati con rivaroxaban (1,7% per anno) e 241 trattati con warfarin (2,2% per anno) hanno manifestato ictus o embolismo sistemico (HR 0,79; IC95% 0,66-0,96;  $p < 0,001$  per la non inferiorità). Nell'analisi *as treated (safety) population*, tali eventi si sono manifestati in 189 pazienti trattati con rivaroxaban (1,7% per anno) ed in 243 pazienti trattati con warfarin (2,2% per anno) (HR 0,79; IC95% 0,65-0,95;  $p = 0,01$  per la superiorità). Tra tutti i pazienti randomizzati nell'analisi ITT, gli eventi si sono manifestati in 269 pazienti del gruppo rivaroxaban (2,1% per anno) ed in 306 pazienti del gruppo warfarin (2,1% per anno) (HR 0,88; IC95% 0,74-1,03;  $p < 0,001$  per la non inferiorità;  $p = 0,12$  per la superiorità).

I sanguinamenti maggiori e quelli non maggiori ma clinicamente rilevanti si sono verificati in 1475 pazienti del gruppo rivaroxaban e in 1449 del gruppo warfarin (rispettivamente 14,9% e 14,5% per anno; HR 1,03; IC95% 0,96-1,11;  $p = 0,44$ ), ma con una riduzione significativa dei sanguinamenti intracranici (0,5% vs 0,7%,  $p = 0,02$ ) e di quelli fatali (0,2% vs 0,5%,  $p = 0,003$ ) nel gruppo rivaroxaban.

Relativamente agli end point secondari, nell'analisi *as treated (safety) population*, l'infarto del miocardio si è verificato in 101 pazienti trattati con rivaroxaban ed in 126 trattati con warfarin (rispettivamente 0,9% e 1,1% per anno; HR 0,81; IC95% 0,63-1,06;  $p = 0,12$ ). Nella stessa analisi, si sono verificate 208 morti nel gruppo rivaroxaban e 250 nel gruppo warfarin (rispettivamente 1,9% e 2,2% per anno; HR 0,85; IC95% 0,70-1,02;  $p = 0,07$ ). Inoltre, nell'analisi ITT, per tutta la durata dello studio si sono verificate 582 morti nel gruppo rivaroxaban e 632 nel gruppo warfarin (rispettivamente 4,5% e 4,9% per anno; HR 0,92; IC95% 0,82-1,03;  $p = 0,15$ ).

I risultati dello studio mostrano che rivaroxaban non è inferiore al warfarin nel prevenire l'ictus ischemico o l'embolismo sistemico in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare e che non vi sono differenze significative per quanto riguarda il sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante sebbene, nel gruppo rivaroxaban, i sanguinamenti intracranici e quelli fatali siano stati meno frequenti.

Nell'editoriale di accompagnamento, tra le possibili alternative terapeutiche al warfarin si fa riferimento anche all'inibitore diretto della trombina, dabigatran. Trial clinici hanno dimostrato sia per rivaroxaban che per dabigatran un profilo di efficacia simile al warfarin. Uno dei parametri utilizzati per valutare la non inferiorità è il cosiddetto "tempo in range terapeutico", che misura sia i valori di INR e l'intervallo di tempo fra i diversi controlli, per valutare l'efficacia del trattamento con warfarin. In base a questo approccio, l'INR è stato per il 55% del tempo in range per lo studio ROCKET AF e per il 64% del tempo nello studio con il dabigatran (RE-LY). L'autore commenta quindi che l'interpretazione della non inferiorità dipende quindi sia dall'omogeneità e dall'accuratezza del trattamento del gruppo dei pazienti in warfarin. Si sottolinea infine che per questi farmaci di nuova generazione non sono attualmente disponibili antidoti che possano revertire rapidamente l'effetto anticoagulante in caso di grave emorragia o intervento chirurgico.

**Conflitto di interessi:** lo studio è stato supportato dalla Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development e dalla Bayer HealthCare. Alcuni autori dello studio hanno dichiarato di aver ricevuto compensi da diverse case farmaceutiche.

Parole chiave: rivaroxaban, warfarin, fibrillazione atriale, ictus ischemico, trial clinico

#### Riferimenti bibliografici:

Patel MR et al Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91.

del Zoppo GJ et al New options in anticoagulation for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:952-3.

\* La scala CHAPS<sub>2</sub> è un algoritmo di classificazione del rischio di ictus che assegna un punto ciascuno per la presenza di insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni o diabete mellito, e 2 punti nel caso di storia di ictus o di attacco ischemico transitorio.

Rivaroxaban è in commercio in Italia con indicazione: Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Ha ricevuto in data 22 settembre 2011 l'opinione positiva dell'EMA per l'estensione di indicazione terapeutica al dosaggio di 15 e 20 mg per:

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvulare con uno o più fattori di rischio, quali scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, ictus pregresso o attacco ischemico transitorio.

Trattamento della trombosi venosa profonda della vena (DVT) e prevenzione di DVT ricorrente e dell'embolia polmonare (PE) da DVT acuto negli adulti

### **Iperkalemia indotta da trimetoprim-sulfametossazolo nei pazienti anziani che ricevono spironolattone: studio caso-controllo *nested***

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

La prescrizione di spironolattone, farmaco antagonista non selettivo del recettore per gli ormoni mineralcorticoidi, è aumentata negli ultimi anni dopo i risultati dello studio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), che mostrano una riduzione della morbidità e della mortalità dei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra. Il trimetoprim presenta una struttura clinica simile all'amiloride, diuretico risparmiatore di potassio. Il rischio di iperkaliemia associato all'uso di trimetoprim/sulfametossazolo durante trattamento con spironolattone non è stato tuttavia studiato in modo sistematico e l'evidenza che supporta un'interazione farmacologica clinicamente significativa è limitata ai soli *case report*.

Questo studio caso-controllo *nested* ha cercato di definire la rilevanza dell'interazione trimetoprim/sulfametossazolo e spironolattone nella pratica clinica.

Lo studio è stato condotto su una popolazione di residenti in Ontario (Canada), con età  $\geq 66$  anni, trattati con spironolattone tra aprile 1992 e marzo 2010. L'uso dei farmaci è stato determinato mediante l'utilizzo del *database Ontario Drug Benefit*, che identifica le prescrizioni dispensate ai residenti in Ontario con età  $\geq 65$  anni. I dati sui ricoveri ospedalieri provengono dal *database Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract*, che contiene le informazioni cliniche su tutti i ricoveri, sulle dimissioni e sugli interventi chirurgici provenienti da tutti gli ospedali in Ontario, mentre le informazioni demografiche derivano dal *database Registered Persons*. Le richieste fatte al *physician's services* sono state ricavate dal *database Ontario Health Insurance Plan* e le informazioni sulle diagnosi di diabete dal *database Ontario Diabetes*. Per ciascun paziente è stato identificato un periodo di uso continuo di spironolattone con la prima prescrizione a partire dai 66 anni del paziente. Il periodo di osservazione terminava con la prima segnalazione di ricovero ospedaliero per iperkaliemia, decesso, termine del periodo di studio o sospensione del trattamento con spironolattone, definito come un intervallo  $>180$  giorni fra le prescrizioni del farmaco. All'interno della coorte di utilizzatori continui di spironolattone, gli autori hanno definito i casi come i ricoveri ospedalieri con diagnosi di iperkaliemia entro 14 giorni dalla prescrizione di uno dei 4 antibiotici utilizzati per le infezioni delle vie urinarie: trimetoprim-sulfametossazolo, norfloxacin, nitrofurantoina o amoxicillina. Sono stati inclusi nello studio solo i pazienti che avevano manifestato iperkaliemia al momento del ricovero. La data del ricovero ospedaliero è stata utilizzata come data indice per tutte le analisi, ed è stato utilizzato solo il primo caso di ricovero ospedaliero per iperkaliemia nei pazienti con più di un ricovero durante il periodo di studio. Sono stati esclusi i pazienti che ricevevano prescrizioni per più antibiotici o qualsiasi antibiotico non in studio nei 30 giorni prima della data indice. Nella coorte di pazienti che ricevevano spironolattone, sono stati selezionati fino a 4 controlli per ciascun caso, utilizzando il campionamento per densità di incidenza. I controlli erano rappresentati dai pazienti che non avevano avuto ricoveri ospedalieri per iperkaliemia prima della data indice e avevano ricevuto uno degli antibiotici in studio nei 14 giorni precedenti la data indice. I controlli e i casi sono stati combinati in base all'età alla data indice, al sesso, alla presenza o assenza di diabete o di malattie renali croniche, determinati in base alle prescrizioni mediche, ai registri sui ricoveri ospedalieri e alle dialisi fatte nell'anno precedente la data indice.

Durante i 18 anni di studio, sono stati identificati 6903 ricoveri per iperkaliemia, 306 dei quali entro 14 giorni di utilizzo di antibiotico. Di questi, 248 (81%) casi sono stati combinati con 783 controlli. Il 10.8% (17859/165754) degli utilizzatori di spironolattone ha ricevuto almeno una prescrizione per trimetoprim/sulfametossazolo. In confronto ad amoxicillina, la prescrizione di trimetoprim/sulfametossazolo è stata associata ad un aumento marcato del rischio di ricoveri ospedalieri per iperkaliemia [*adjusted odds ratio* (AOR): 12,4; 95%CI 7,1-21,6)]. Circa il 60% di tutti i casi di iperkaliemia nei pazienti anziani che assumevano spironolattone ed erano trattati con un antibiotico per infezione del tratto urinario sono stati giudicati evitabili qualora non fosse stato prescritto trimetoprim/sulfametossazolo. Anche il trattamento con nitrofurantoina è stato associato ad un aumento del rischio di iperkaliemia (AOR: 2,4; 95%CI 1,3-4,6) mentre questo rischio non è stato osservato con norfloxacina (AOR: 1,6; 95%CI 0,8-3,4).

Alcune limitazioni di questo studio meritano attenzione. Gli autori hanno utilizzato dati amministrativi e non avevano accesso alle concentrazioni sieriche di potassio, agli indici di funzionalità renale, all'aderenza del trattamento farmacologico o all'utilizzo di farmaci senza obbligo di ricetta: fattori che potrebbero aver influenzato il rischio di iperkaliemia. Inoltre non sono stati identificati i casi di iperkaliemia relativi ai pazienti ambulatoriali e la mortalità correlata all'iperkaliemia in ambito pre-ospedaliero. Ciò potrebbe portare ad una sottostima delle conseguenze cliniche di questa interazione farmacologica. Come in tutti gli studi osservazionali, i fattori di confondimento rappresentano una potenziale fonte di *bias*. Tuttavia, in considerazione della grandezza dell'associazione osservata, è difficile immaginare l'esistenza di un fattore confondente non misurato distribuito in maniera diversa tra le popolazioni che assumevano i vari antibiotici in grado di spiegare i risultati ottenuti.

I risultati di questo studio sostengono l'esistenza di un'interazione farmacologica tra trimetoprim/sulfametossazolo e spironolattone clinicamente importante e potenzialmente letale. Nei pazienti anziani in terapia con spironolattone il trattamento con trimetoprim/sulfametossazolo è associato ad un aumento del rischio di ricoveri ospedalieri per iperkaliemia. Questa combinazione di farmaci dovrebbe essere evitata quando possibile.

Wei Li e coll. hanno commentato questo studio, affermando che sebbene numerosi fattori di confondimento possano incidere sugli esiti di interesse, a causa della co-linearità di alcune variabili in studio, l'elevato rischio di iperkaliemia (circa di 12 volte) suggerisce che una riduzione di eventi con i dati aggiustati non avrebbe cambiato il risultato complessivo dell'aumento di rischio di iperkaliemia con trimetoprim/sulfametossazolo e spironolattone. Ulteriori ricerche dovrebbero approfondire alcuni punti ancora oscuri: a) se trimetoprim da solo sia in grado di causare una interazione farmacologica con spironolattone simile a quella osservata per trimetoprim/sulfametossazolo; b) se i rischi osservati si estendano anche ai giovani; e c) se altri fattori aumentino il rischio.

**Parole chiave:** trimetoprim/sulfametossazolo, spironolattone, iperkaliemia, studio caso-controllo nested.

**Conflitto di interessi:** Uno degli autori ha dichiarato di aver ricevuto fondi di ricerca da GlaxoSmithKline, Merck e Pfizer per altri studi.

#### Riferimento bibliografico

Antoniou T et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011;343:d5228

Wei Li et al. Co-prescription of co-trimoxazole and spironolactone in elderly patients. *BMJ* 2011;343:d5656

### Efficacia (*Effectiveness*) del vaccino pentavalente anti-rotavirus in patologie gravi

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

L'infezione da rotavirus è la più comune causa nel mondo di gastroenterite acuta severa (AGE) nei bambini. A dispetto della dimostrazione di elevata efficacia del vaccino anti-rotavirus

pentavalente umano-bovino (RV5) contro le gastroenteriti acute severe indotte da rotavirus emersa negli studi clinici è necessario valutare l'efficacia della somministrazione di RV5 nella pratica clinica di routine. Alcuni fattori infatti, come la consegna e lo stoccaggio del vaccino, l'età alla somministrazione, l'intervallo tra le dosi, i differenti genotipi di rotavirus e l'inclusione di bambini che possono rispondere diversamente al vaccino, potrebbero ridurre l'efficacia di RV5.

Dal 2006 gli *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno fondato la *New Vaccine Surveillance Network* (NVSN) al fine di condurre un'attiva sorveglianza *population-based* per l'AGE in 3 stati americani.

Il presente studio di sorveglianza attiva caso-controllo e *population-based*, si colloca all'interno della *New Vaccine Surveillance Network* con lo scopo di esaminare l'efficacia di RV5 nei confronti dell'ospedalizzazione e degli accessi al pronto soccorso di bambini di età inferiore ai 4 anni durante le prime tre stagioni di infezione da rotavirus dopo l'introduzione del vaccino.

I periodi considerati sono stati: 1 dicembre 2006-30 giugno 2007 (2007); 1 dicembre 2007-30 giugno 2008 (2008) e 1 dicembre 2008-30 giugno 2009 (2009). I siti di sorveglianza sono stati: *University of Rochester Medical Center*, *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* and *Vanderbilt University Medical Center*, rispettivamente nominati come Rochester, Cincinnati e Nashville. Sono stati inclusi bambini di età compresa tra 15 giorni e 47 mesi, residenti nei distretti (*county*), con gastroenterite acuta severa di durata  $\leq 10$  giorni e per cui i genitori hanno fornito il consenso informato firmato. Sono stati dichiarati non eleggibili i bambini con diarrea che il medico aveva attribuito a cause non infettive, con nota immunocompromissione, arruolati in precedenza per lo stesso episodio di AGE, trasferiti da un altro ospedale o non parlanti inglese. I bambini che sono stati visitati al pronto soccorso e in seguito ricoverati sono stati classificati come ospedalizzati. I campioni sono stati raccolti entro 14 giorni dalla visita in ospedale per i sintomi dell'AGE. È stato scelto un periodo di 14 giorni perché è la stessa finestra temporale utilizzata per la raccolta dei campioni nello studio di efficacia di RV5. I campioni positivi per il rotavirus sono poi stati inviati ai CDC per la determinazione genotipica. Contemporaneamente il NVSN ha condotto una sorveglianza attiva e *population-based* sull'infezione respiratoria acuta (ARI). Sono stati dichiarati eleggibili per l'inclusione i bambini <5 anni, con sintomi di ARI e residenti nello stesso *county* in cui si è svolto lo studio. Sono stati esclusi i bambini con febbre e neutropenia associate alla chemioterapia, ricoverati nei 4 giorni precedenti, trasferiti da un altro ospedale, mai dimessi dall'ospedale o che avevano avuto sintomi per un periodo >14 giorni.

L'esposizione al vaccino tra i "casi" è stata comparata con l'esposizione al vaccino tra i "controlli". I "casi" sono stati definiti come bambini nati dopo il 1 aprile 2006 (compreso), arruolati nella sorveglianza NVSN e con AGE da rotavirus confermata da laboratorio. I due gruppi di controllo comprendevano bambini selezionati dal programma di sorveglianza NVSN nati il 1 aprile 2006 o dopo. Il primo gruppo di controllo comprendeva bambini ospedalizzati o visitati in pronto soccorso per AGE i cui campioni erano negativi per il rotavirus, il secondo gruppo comprendeva bambini ospedalizzati o visitati in pronto soccorso per ARI. I bambini arruolati sia per la sorveglianza per ARI che per AGE, sono stati esclusi dall'essere controlli per ARI. I "casi" sono stati correlati ad un variabile numero di "controlli" (1-5 per caso) in accordo alla data di nascita ( $\pm 30$  giorni) e alla sintomatologia iniziale (30 giorni). I bambini dichiarati "casi" e "controlli" dovevano avere almeno 52 settimane per essere inclusi nello studio e sono stati esclusi se mancavano informazioni sulle vaccinazioni (4 casi e 26 AGE e 66 ARI controlli). L'efficacia del vaccino è stata calcolata per 1, 2 o 3 dosi di RV5 contro la combinazione di ospedalizzazioni relative al rotavirus e visite in pronto soccorso causate da qualsiasi genotipo di rotavirus. La dose di RV5 è stata definita valida se somministrata  $\geq 14$  giorni prima dell'inizio dei sintomi per i "casi" e  $\geq 14$  giorni prima della data dell'arruolamento per i "controlli". L'intervallo  $\geq 14$  giorni era usato per fornire tempo sufficiente per l'induzione della risposta immunitaria.

Durante le tre stagioni sono stati arruolati 1660 bambini per la sorveglianza relativa all'AGE che, applicando i criteri di inclusione, si sono ridotti a 1174. Complessivamente, si sono verificati 184 casi di AGE positivi al rotavirus (51% maschi, 43% bianchi, 41% ospedalizzati,



59% visitati in pronto soccorso) con un'età mediana di 13 mesi. La distribuzione dei casi variava rispetto all'anno: 31% arruolati nel 2007, 10% nel 2008 e 59% nel 2009. Nel periodo di studio il 34% dei casi si è verificato in Rochester, il 44% in Cincinnati e il 22% in Nashville. Complessivamente il 18% dei casi ha ricevuto almeno 1 dose di RV5. La copertura del vaccino (con almeno 1 dose) è incrementata nel periodo in studio dall' 11% nel 2007 al 22% nel 2009. I fattori demografici, lo stile di vita e il *setting* clinico non differivano significativamente tra i casi rotavirus-positivi e i controlli AGE rotavirus-negativi, ma la copertura del vaccino è stata significativamente differente ( $p < 0,0001$ ). La copertura è incrementata dal 28% nel 2007 al 62% nel 2008 e 2009. Per la sorveglianza per ARI sono stati arruolati 2867 bambini, tra cui 675 controlli sono stati correlati a 183 casi. Complessivamente il 54% dei controlli ARI hanno ricevuto almeno una dose documentata di RV5 e la copertura del vaccino è incrementata durante il periodo di studio dal 30% nel 2007, al 52% nel 2008, al 65% nel 2009. Usando i controlli AGE negativi per il rotavirus l'efficacia nei confronti di qualsiasi genotipo causante ospedalizzazioni o visite in pronto soccorso era 74% (IC 37-90%), 88% (IC 66-96%) e 87% (IC 71-94%) rispettivamente per 1, 2, 3 dosi di vaccino. Rispetto ai controlli ARI, l'efficacia stimata era simile per tutte e tre le dosi, 73% (IC 43-88%), 88% (68-95%) e 85% (72-91%), rispettivamente. L'efficacia nei confronti delle sole ospedalizzazioni, rispetto agli AGE controlli, era 89% (IC 16-99%), 89% (IC -93-99%) e 95% (IC 48-99) rispettivamente per 1, 2, 3 dosi. Usando i controlli ARI non è stato possibile determinare l'efficacia per le due dosi, ma l'efficacia è stata 94% (IC 55-99%) per 1 dose e 82% (IC 50-93%) per 3 dosi. L'efficacia rispetto ai soli accessi al pronto soccorso, rispetto ai controlli AGE è stata 75% (-64-96%), 82% (IC 31-95%) e 74% (IC 16-92%) per 1, 2 e 3 dosi rispettivamente. Rispetto ai controlli ARI l'efficacia nei confronti degli accessi ospedalieri è stata 45% (-80-83%), 81% (45-93%) e 88% (64-96%) rispettivamente per 1, 2 e 3 dosi. Le stime globali di efficacia erano comparabili durante il primo e il secondo anno di vita e contro AGE causate dai differenti ceppi di rotavirus. Per i 17 casi che hanno ricevuto le 3 dosi di vaccino l'onset mediano della malattia è stato di 18 mesi (*range* 8,1-31,9 mesi), 7 erano ospedalizzati e 10 sono stati visitati in pronto soccorso. I genotipi di rotavirus ritrovati nei casi in cui il vaccino ha fallito erano tutti inclusi nel vaccino RV5.

In questo studio RV5 si è dimostrato essere altamente protettivo nella pratica routinaria e anche un'immunizzazione parziale si è dimostrata efficace. Un ulteriore monitoraggio sarà necessario al fine di valutare l'efficacia di genotipi specifici, la durata della protezione derivante dalla vaccinazione e l'efficacia di RV1, recentemente commercializzato ed introdotto nel programma di immunizzazione americano del 2008.

Lo studio presenta alcuni limiti. Primo, è possibile che alcuni casi siano stati erroneamente classificati come controlli AGE sia a causa della quantità di campione fecale, del differente *timing* o dei saggi immunoenzimatici, che avevano una sensibilità  $>95\%$  e potrebbero non aver identificato il rotavirus. Secondo, gli intervalli di confidenza erano molto ampi per alcune sottoanalisi a causa del piccolo numero di campioni. Terzo, sono stati esclusi i soggetti che non parlavano inglese, ma poiché questo è accaduto sia per i "casi" che per i "controlli", non dovrebbe aver apportato *bias* all'analisi. Infine, l'aver arruolato sia "casi" che "controlli" che ricevevano cure mediche nella stessa struttura sanitaria, dovrebbe aver permesso di superare il *bias*, sempre presente per gli studi di efficacia, riguardante la diversa propensione alla ricerca di cure mediche da parte dei "casi" e dei "controlli".

**Parole chiave:** vaccino anti-rotavirus pentavalente, bambini, efficacia.

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori hanno ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:** Allen Staat M. et al., Effectiveness of Pentavalent Rotavirus vaccine Against Severe Disease. *Pediatrics* 2011; 128: e267-e275.

**Efficacia e sicurezza a lungo termine di adalimumab in pazienti con psoriasi moderata-severa trattata per 3 anni: risultati dell'estensione in aperto dello studio REVEAL (Randomized Controlled Evaluation of Adalimumab)**

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

Nel trattamento della psoriasi, l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di un farmaco sono importanti. Terapie con farmaci biologici si sono rivelate efficaci negli studi controllati con placebo, anche se solitamente si tratta di studi non più lunghi di 4 mesi. I protocolli finora sono stati estesi solo fino a 1 anno, utilizzando un dosaggio non raccomandato per il trattamento a lungo termine o escludendo i pazienti che hanno avuto un miglioramento inferiore al 75% nel PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)\*. Lo studio REVEAL è il più grande trial controllato con placebo vs adalimumab (anticorpo monoclonale umano anti TNF- $\alpha$ ) nel trattamento della psoriasi.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di una terapia con adalimumab per il trattamento della tra i pazienti dello studio REVEAL.

Lo studio REVEAL è uno studio multicentrico, di Fase III, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo vs adalimumab nei pazienti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-severo della durata di 52 settimane e diviso in tre periodi consecutivi: periodo A, risposta iniziale (settimane 0-16); periodo B, mantenimento della risposta (settimane 17-33) e periodo C, perdita di risposta adeguata (settimane 34-52). Potevano accedere alla fase successiva i pazienti che mostravano una risposta clinica adeguata, definita come una riduzione del 75% nel PASI rispetto al basale (PASI 75). Gli *end-point* primari erano: la percentuale di pazienti con una risposta PASI 75 alla fine del periodo A (inizio della settimana 16); e la percentuale di pazienti in cui si manifestava la perdita della risposta adeguata dopo sospensione del trattamento (periodo C).

Alla settimana 16 si sono osservate risposte PASI 75 nel 71% dei pazienti trattati con adalimumab contro il 7% dei trattati con placebo; alla settimana 33 i *responder* (PASI 75) nel gruppo in trattamento attivo sono stati nuovamente randomizzati ad adalimumab o placebo in un rapporto 1:1 per valutare la perdita di risposta adeguata alla settimana 52.

Al termine delle 52 settimane dello studio, ai pazienti è stato offerto di proseguire lo studio nella fase in aperto (fase 0 dello studio OLE, *Open-Label Extension*), ricevendo adalimumab a lungo termine; i criteri di inclusione per accedere allo studio OLE erano i seguenti:

- risposta inferiore a PASI 75 alla settimana 16;
- risposta compresa tra 75 e 50 alla settimana 33;
- completamento delle 52 settimane dello studio REVEAL;
- perdita di risposta adeguata durante il periodo C;
- pazienti che erano stati randomizzati a placebo nel periodo A

I pazienti con una risposta <PASI 50 alla settimana 33 non potevano entrare nella fase OLE; l'ammissibilità per l'ingresso in tale fase veniva determinata alla visita finale.

Ai pazienti era permesso continuare i trattamenti con shampoo medicati, blandi emollienti, corticosteroidi topici a bassa potenza di classe VI o VII su palmi, piante, zona inframammaria e inguine, purché si sospendesse il trattamento nelle 24 ore prima di una visita dello studio; la fototerapia e le altre terapie sistemiche diverse da adalimumab non erano invece consentite.

Le visite della fase OLE durante il trattamento con adalimumab (40 mg a settimane alterne) dovevano verificarsi ogni 12 settimane; dalla 24esima in poi, i pazienti con una risposta inferiore a PASI 50 rispetto al basale dello studio REVEAL, potevano aumentare il dosaggio di farmaco a 40 mg alla settimana.

L'efficacia a lungo termine di adalimumab è stata valutata in 4 gruppi:

*gruppo A*, pazienti che sono entrati nella fase OLE con risposta inferiore a PASI 75 alla settimana 16 (N=198);

*gruppo B*: pazienti con risposta compresa tra PASI 50 e PASI 75 alla settimana 33 (N=47)

*gruppo C*: pazienti ri-randomizzati ad adalimumab alla settimana 33, insieme a quelli che avevano completato il periodo C di REVEAL e quelli che avevano perso la risposta adeguata durante il periodo C (N=250)

*gruppo D*: pazienti che erano stati randomizzati a placebo durante il periodo A di REVEAL, l'efficacia a lungo termine è stata valutata per coloro che hanno iniziato adalimumab alla settimana 16 (N=345).

In questo lavoro i dati dello studio REVEAL e OLE sono stati integrati; i 4 gruppi di pazienti sono stati analizzati come coorti *intention-to-treat*; tutte le risposte PASI sono state rapportate ai punteggi REVEAL al basale.

Gli effetti avversi del trattamento sono stati riportati in questo lavoro per la somministrazione di adalimumab (40 mg a settimane alterne) nel REVEAL e OLE per tutti i pazienti eccetto quelli che nel periodo C dello studio REVEAL avevano ricevuto placebo.

In REVEAL al basale le caratteristiche cliniche e demografiche erano generalmente simili per tutti i gruppi. Il trattamento con adalimumab è stato effettuato per i gruppi A e B della fase OLE e il gruppo C del REVEAL; dei 250 pazienti nel gruppo C, 233 sono entrati nella fase OLE (222 dopo la settimana 52 del REVEAL e 11 prima della settimana 52) e 17 non sono entrati a farne parte. Dei 345 pazienti del gruppo D, 319 hanno iniziato adalimumab nella fase OLE al dosaggio di 40 mg a settimane alterne e 26 hanno iniziato adalimumab nel periodo B, con un dosaggio di 80 mg seguito da 40 mg a settimane alterne; di questi 26 pazienti, 23 sono entrati nella fase OLE (5 prima della settimana 52 e 18 dopo la settimana 52).

L'interruzione del trattamento e la modifica del dosaggio durante lo studio OLE sono stati meno frequenti nel gruppo C; la modifica del dosaggio era più frequente nei pazienti con risposta <PASI 75 alla settimana 16 o alla 33 (gruppi A e B). Quasi la metà dei pazienti che hanno interrotto il trattamento nel gruppo A (43%) lo ha fatto per un insufficiente risultato terapeutico, confrontato con il 30%, 9% e 20%, rispettivamente nei gruppi B, C e D. Un'interruzione per effetti avversi si è verificata in percentuale variabile dal 2,1 al 6% in tutti i gruppi.

- Efficacia a lungo termine della terapia con adalimumab per pazienti con risposta <PASI 75 (gruppi A e B)

L'efficacia a lungo termine si è rivelata simile e relativamente stabile per i pazienti dei gruppi A e B, dopo un aumento di efficacia nelle prime 12 settimane di trattamento per il gruppo A, e un graduale declino in termini di efficacia durante le prime 48 settimane per il gruppo B.

Dopo oltre 3 anni di trattamento continuo con adalimumab 40 mg a settimane alterne, le percentuali medie di miglioramento dell'indice PASI sono state: 40% nel gruppo A e 44% del gruppo B. I tassi di risposta corrispondenti PASI 75 osservati erano il 79% alla settimana 160 per il gruppo A e il 70% alla settimana 165 per gruppo B.

- Efficacia a lungo termine della terapia con adalimumab per pazienti con risposta mantenuta superiore o uguale a PASI 75 (gruppo C)

I pazienti nel gruppo C comprendono circa la metà dei *responder* dello studio REVEAL e rappresentano la tipologia di pazienti che hanno maggiori probabilità di ricevere un trattamento a lungo termine con adalimumab nella pratica clinica. La percentuale media di miglioramento del PASI alla settimana 33 è stata del 93%, con il miglioramento nei tassi di risposta allo score PASI del 75%, 90% e 100% (rispettivamente PASI 75, PASI 90 e PASI 100) del 100%, 67% e 33%. Successivamente, risposte PASI 100 sono state costantemente  $\geq 30\%$ ; risposte PASI 75 e 90 sono diminuite durante il periodo C, ma sono rimaste stabili nel secondo anno e quasi altrettanto al terzo anno. Risposte PASI 75/90/100 dopo 100 e 160 settimane di trattamento continuo con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono state rispettivamente: 83%/59%/33% alla settimana 100 e 76%/50%/ 31%, alla settimana 160.

Il tasso di risposta corrispondenti PASI 75 osservati sono stati 88% (179/203) e 88% (141/161).

- Efficacia a lungo termine di adalimumab dopo la terapia iniziale con placebo (gruppo D)

Per i pazienti trattati con placebo che hanno iniziato il trattamento con adalimumab alla settimana 16, il picco di risposta è stato osservato dopo 24 settimane di terapia con, quando il miglioramento medio dell'indice PASI è stato del 73% e il PASI 75 del 67%. Il miglioramento è stato ben mantenuto in seguito, specialmente per il PASI 90 e PASI 100. Alle settimane 64, 100, e 160 (vale a dire, dopo 48, 84 e 144 settimane di trattamento continuo con adalimumab 40 mg a settimane alterne), le risposte osservate PASI 75 sono state: 78% (190/245), 88% (177/201), e 89% (143/160), rispettivamente.

- Sicurezza per più di 3 anni di terapia continua con adalimumab

Il tasso di eventi avversi in questa analisi è diminuita nel corso tempo e, nel complesso, è stato inferiore rispetto a quello dello studio REVEAL (245,1 rispetto a 399 eventi/100 pazienti per

anno). I tassi di eventi avversi gravi sono stati più bassi il 1° anno e maggiori il 3°, presumibilmente da variazioni casuali in quanto non è stata trovata alcuna evidenza di modello o tendenza quando si sono analizzati gli eventi avversi gravi per sistemi od organi o in base al tipo di evento. Rispetto al REVEAL il tasso di infezioni gravi era simile, il tasso di eventi che hanno portato alla sospensione era inferiore e nessuno dei due è aumentato nel tempo.

I tassi di eventi avversi di interesse sono stati generalmente simili a quelli osservati in REVEAL con fluttuazioni nel tempo difficili da interpretare a causa del piccolo numero di eventi.

È stato osservato un caso di tubercolosi durante il primo anno in un uomo asiatico di 40 anni che al basale era risultato positivo al test cutaneo PPD e che non aveva avuto una buona *compliance* alla terapia per la tubercolosi latente. Un altro caso durante il 3° anno di un uomo di 36 anni che al basale era negativo al test cutaneo e aveva una radiografia del torace nella norma. Le infezioni opportuniste invece sono state 5 ed erano in tutti i casi candidosi nessuno delle quali grave.

Si sono osservati 2 decessi in corso di adalimumab (40 mg a settimane alterne): un uomo di 75 anni (morto per malattia coronarica) e uno di 47 (causa della morte sconosciuta). Si sono poi osservate altre 2 morti, nessuna all'interno dei 2043,8 pazienti/anno di esposizione analizzati: un uomo di 68 anni (infarto miocardico), morto 33 giorni dopo l'ultima dose di adalimumab, che era stato aumentato a 40 mg/settimana per il precedenti 6 mesi, e una donna di 61 anni (causa della morte sconosciuta) deceduta circa 6 mesi dopo l'ultima dose di adalimumab a 40 mg a settimane alterne. Non sono stati osservati casi di linfoma, sindrome lupus-simile o malattie demielinizzanti.

La principale limitazione di questo lavoro è stata la necessità di analizzare 4 gruppi di pazienti per capire l'efficacia a lungo termine della terapia ininterrotta per tutti i pazienti del REVEAL. Il protocollo della fase OLE permetteva ai pazienti con risposta <PASI 50 di aumentare il dosaggio di adalimumab a 40 mg alla settimana; questo può aver influito sui tassi di risposta perché questi pazienti, quando sono passati alla somministrazione settimanale, sono stati considerati come se si fossero ritirati; anche se qualche paziente, in seguito ad una buona risposta clinica, erano in seguito tornati alla somministrazione bisettimanale.

Nonostante queste limitazioni questo studio offre una valutazione sull'efficacia e sicurezza del trattamento ininterrotto per oltre 3 anni con adalimumab nei pazienti con psoriasi.

Le risposte a lungo termine erano migliori nei pazienti che avevano ottenuto PASI 75 durante le prime 33 settimane di terapia e che si erano mantenuti stabilmente ai più alti livelli di risposta, specialmente PASI 100. I tassi di effetti avversi erano simili a quelli precedentemente osservati con adalimumab nella psoriasi, con tassi di infezioni severe e altri effetti avversi correlati stabili nel tempo. Questi dati aumentano le conoscenze sul profilo rischio beneficio del trattamento con adalimumab per la psoriasi mostrando un profilo favorevole anche durante 3 anni di terapia continuativa.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Abbott Laboratories. Alcuni autori sono dipendenti di Abbott Laboratories. Altri autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

**Parole chiave:** psoriasi, adalimumab, studio di fase III, open label extension.

#### Riferimento bibliografico

Gordon K. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul 11. [Epub ahead of print]

\* Il **Psoriasis Area Severity Index (PASI)** è un indice dermatologico utilizzato per monitorare l'efficacia dei trattamenti utilizzati per la cura della psoriasi. Il punteggio varia da 0 a 72 (valore massimo) e valuta l'estensione, la desquamazione, l'eritema e l'ispessimento delle chiazze psoriasiche.

**Utilizzo degli analgesici oppioidi su prescrizione e la co-somministrazione di benzodiazepine nelle donne prima, durante e dopo la gravidanza: uno studio di coorte di popolazione**

A cura della dott.ssa Paola D'Incau

Gli analgesici oppioidi sono ampiamente accettati per il trattamento del dolore acuto e cronico oncologico o nella terapia palliativa. L'uso degli oppioidi per il trattamento del dolore cronico non oncologico, tuttavia, rimane controverso.

Lo scopo dello studio è stato descrivere l'uso degli analgesici oppioidi prescritti per il dolore non oncologico prima e durante la gravidanza e dopo il parto in Norvegia dal 2004 al 2008. È stato studiato anche il consumo protratto di oppioidi e indagato il grado di co-trattamento con benzodiazepine nelle donne in gravidanza.

È stato condotto uno studio di coorte di popolazione basato sul *linkage* di due registri nazionali: il *Medical Birth Registry of Norway* (MBRN) e il *Norwegian Prescription Database* (NorPD). Sono state incluse tutte le gravidanze singole registrate nel MBRN a partire dal 30 marzo 2004 fino al 1 gennaio 2009, in cui era nota l'identità della madre ed in cui la madre viveva ancora in Norvegia al momento del parto. Dopo le esclusioni, il numero totale di gravidanze è stato pari a 194.937.

Sono stati studiati i farmaci prescritti appartenenti alla classe ATC N02A, compresi due oppioidi, il metadone e la buprenorfina ad alto dosaggio (8 mg) classificati come N07BC.

Sono stati utilizzati i dati di prescrizione del NorPD da gennaio 2004 a marzo 2009 compreso. È stata definita come data di inizio delle gravidanze incluse nello studio il 30 marzo 2004 per garantire la disponibilità delle informazioni su tutte le prescrizioni dispensate da 3 mesi prima del concepimento fino alla fine della gravidanza.

Le gravidanze incluse nello studio hanno portato 192.932 nascite, 718 aborti indotti e 1.287 parti di feti morti. A circa il 6% delle madri (n=11.970) sono stati dispensati analgesici oppioidi nei 3 mesi precedenti il concepimento, durante la gravidanza o nei 3 mesi successivi il parto, mentre a circa il 3% (n=5.608) delle madri gli analgesici oppioidi sono stati dispensati durante la gravidanza. La maggior parte delle madri in questo gruppo ha ricevuto una sola oppioide (96%), mentre il 4,0% ne ha ricevuti due.

Rispetto al trimestre precedente la gravidanza (prevalenza del periodo 24/1.000 donne in gravidanza), la dispensazione della codeina (in combinazione fissa con paracetamolo) è diminuita sia nel primo trimestre (13/1.000) sia nel secondo (9,3/1.000).

Anche per il tramadolo la dispensazione è diminuita da 3,0/1.000 donne nei 3 mesi precedenti la gravidanza a 1,6/1.000 nel primo trimestre e ulteriormente nel secondo trimestre (0,44/1.000).

A un piccolo gruppo di donne (n=271) sono stati dispensati analgesici oppioidi in ogni trimestre; il 31% ha ricevuto più di un tipo di oppioide, con più alta frequenza per la codeina (227 donne) e il tramadolo (27 donne).

La percentuale di donne che ha ricevuto benzodiazepine è stata maggiore nel gruppo che aveva ricevuto più di un oppioide rispetto al gruppo più ampio di donne che aveva ricevuto la prescrizione di un solo oppioide durante il periodo di studio.

Solo l'1,4% delle donne a cui non erano stati prescritti gli oppioidi sono state dispensate benzodiazepine nei 3 mesi prima, durante o successivi alla gravidanza.

Questo studio, attraverso un *linkage* tra due registri nazionali, per la prima volta, descrive l'uso degli oppiacei prescritti ad un'intera popolazione di donne in gravidanza. A circa il 6% delle donne incinte sono stati dispensati analgesici oppioidi prima, durante o dopo la gravidanza. Quasi tutte queste donne hanno ricevuto oppioidi deboli (99%), con la codeina come farmaco dominante. La dispensazione di codeina è stata ridotta durante la gravidanza ad una prevalenza per il periodo di poco inferiore dell'1% nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza per poi aumentare nuovamente al 1,7% dopo la nascita.

Alla maggior parte delle donne che avevano ricevuto la codeina è stata dispensata solo una prescrizione di codeina e la dose dispensata ha indicato che la durata del trattamento è stata breve. I punti di forza dello studio sono rappresentati dai dati disponibili per l'intera popolazione norvegese non basati su *self-reporting*, in questo modo sono stati eliminati i *bias* di inclusione e di richiamo.

Lo studio presenta alcune limitazioni che potrebbero aver contribuito alla sovra- o sotto-stima del reale consumo dei farmaci oppioidi: non tutti i farmaci dispensati sono stati in realtà assunti; alcuni pazienti possono aver acquistato i farmaci attraverso il mercato illegale. Inoltre, l'uso dei farmaci potrebbe essere stato sporadico, l'inizio e il termine comparsa della sintomatologia o la sua ricomparsa potrebbe essersi verificata molto tempo dopo la data di dispensazione.

In conclusione, l'uso degli analgesici oppioidi per il trattamento del dolore cronico non oncologico nelle donne incinte in Norvegia è stato trattato soprattutto con codeina per un breve periodo. Il progredire della gravidanza è stato associato a una diminuzione nell'uso degli oppioidi.

**Parole chiave:** oppioidi, gravidanza, dolore, studio di coorte su popolazione

**Riferimento bibliografico:**

Handal M et al. Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during, and after pregnancy: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(9):953-60.

**Effetto della somministrazione di antipsicotici di seconda generazione a pazienti affetti da malattia di Alzheimer valutato tramite la diminuzione del carico di lavoro del caregiver**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il *caregiver* di pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) è sottoposto ad un enorme stress ed è ad alto rischio di depressione. In questi soggetti aumenta la necessità di far ricorso al servizio sanitario e di assumere farmaci psicotropi. Tali fenomeni sono più pronunciati nei *caregiver* di pazienti affetti da demenza, una situazione nella quale il *caregiver* ha una mortalità più alta della norma. Nel paziente AD sono comuni sintomi psichiatrici e l'entità di questi sintomi e dei disturbi del comportamento sono stati descritti come i principali responsabili del carico di lavoro dei *caregiver*.

Scopo di questo studio è stato valutare se il trattamento con antipsicotici di seconda generazione dei pazienti AD ambulatoriali ha effetti benefici sul *caregiver*. La valutazione è stata fatta utilizzando i dati prodotti dal trial clinico CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease*; *SIF Farmaci in evidenza* n. 19 del 1 agosto 2008)

Lo studio, svolto negli USA, ha interessato 42 centri che hanno arruolato pazienti ambulatoriali affetti da AD (secondo il DSM-IV-TR) con sintomi psicotici e/o comportamento agitato/aggressivo. Scopo dello studio CATIE-AD è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento su pazienti nel loro *setting* terapeutico usuale tramite la misura dei risultati clinici fino a 9 mesi di trattamento. L'arruolamento è avvenuto tra Aprile 2001 e Novembre 2004 ed ha randomizzato in doppio cieco i pazienti in 4 bracci (olanzapina, quetiapina, risperidone o placebo con rapporto di 2:2:2:3). I pazienti che sospendevano il trattamento al termine della fase 1, potevano essere riassegnati, sempre in doppio cieco, ad un altro dei farmaci previsti dal protocollo o al citalopram (fase 2). I pazienti che avevano ricevuto placebo nella fase 1, durante la fase 2 sono stati trattati con citalopram o uno degli altri farmaci del protocollo con rapporto di 3:1:1:1. I pazienti che sospendevano anche il trattamento assegnato durante la fase 2 potevano essere nuovamente assegnati ad un altro trattamento tra i farmaci previsti nel protocollo. Questa volta il trattamento non era somministrato in doppio cieco. In qualsiasi momento dello studio il medico poteva decidere di terminare una fase e iniziare la successiva o utilizzare uno dei trattamenti previsti dal protocollo anche non in cieco. I pazienti hanno avuto una valutazione prima dell'inizio del trattamento e 3, 6 e 9 mesi dopo l'inizio del trattamento. Questo studio riporta i dati derivati da una serie di analisi secondarie sia sui pazienti che sono stati valutati almeno una volta (gruppo *intention-to-treat*, ITT; n=361) sia sui pazienti che

hanno proseguito fino alla fine il trattamento col farmaco assegnato durante la fase 1 (n=153). Lo studio è stato disegnato in modo da allontanarsi il meno possibile dalla pratica clinica e i medici erano liberi di modificare il dosaggio del farmaco assegnato in funzione della risposta del paziente. Come detto, questo studio utilizza i dati CATIE-AD per valutare gli effetti del trattamento del paziente AD sul carico di lavoro del *caregiver*. La valutazione del carico di lavoro è stata fatta tramite la così detta "burden interview", composta da 22 domande atte a quantizzare il carico di lavoro percepito dal *caregiver* del malato AD prendendo in considerazione la salute fisica, il benessere psichico, le spese e l'interazione col paziente. Ciascuna domanda prevede l'assegnazione di un punteggio da 0 a 4 (punteggio massimo 88 e più è alto il punteggio, più grande è il carico di lavoro percepito dal *caregiver* del paziente AD). È stato anche valutato il livello di depressione (più è alto il punteggio, maggiore è il livello di depressione, massimo 63) e quello di *distress*. Sono stati valutati anche i sintomi psichiatrici e comportamentali del paziente, innanzitutto con la "Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS). È stata anche utilizzata la scala NPI che chiede al *caregiver* quali siano state la frequenza e la gravità di una serie di sintomi psichiatrici dell'assistito. È stato valutato anche il funzionamento cognitivo del paziente, le attività quotidiane, la qualità di vita, il livello della necessità di assistenza e il tempo richiesto dedicato all'attività di assistenza.

L'età media dei pazienti AD è stata di 77,9 anni, il 56% erano donne e il 21% non-bianchi. Nei diversi gruppi il 77-85% dei pazienti ha sospeso il trattamento assegnato alla randomizzazione prima della fine del periodo di studio. La durata media della fase 1 è stata 7,1 settimane. Al termine almeno della fase 1 sono giunti con una frequenza statisticamente significativa più pazienti sposati che non sposati (66% vs 48%), più maschi che femmine (49% vs 35%) e più pazienti seguiti dal coniuge che pazienti seguiti dai figli (61% vs 35%). I neri sono stati trattati più frequentemente col placebo rispetto ai bianchi (29% vs 13%).

Nel gruppo ITT, i *caregiver* dei pazienti trattati hanno avuto meno carico di lavoro rispetto a quelli dei pazienti trattati con placebo, come suggerito da un punteggio più basso del "Burden Interview" (30,0 vs 33,0,  $p=0,009$ ) e NPI (9,0 vs 10,6,  $p=0,021$ ). Nel gruppo che ha concluso la fase 1, i *caregiver* dei pazienti trattati hanno avuto meno carico di lavoro dei *caregiver* dei pazienti trattati con placebo, come suggerito da un punteggio più basso del "Burden Interview" (27,5 vs 31,6,  $p=0,026$ ) e NPI (7,6 vs 9,7,  $p=0,047$ ). Nonostante la significatività, le differenze nel punteggio sono relativamente piccole. In entrambi i gruppi non c'è stata differenza significativa sul livello di depressione nei *caregiver* dei pazienti AD. A causa della scarsa numerosità del campione non è stata tentata un'analisi sulla potenziale diversa efficacia dei farmaci utilizzati.

L'interesse di questo studio deriva dal fatto che le analisi originali dello studio CATIE-AD non hanno dimostrato alcun beneficio nel gruppo trattato con gli antipsicotici rispetto al placebo né sugli obiettivi primari dello studio, né sul tempo che portava all'interruzione della terapia, né nella qualità di vita nell'analisi costi-benefici. D'altra parte una pubblicazione recente sempre riguardante lo studio CATIE-AD su risultati clinici più specifici ha dimostrato piccoli benefici del trattamento rispetto al placebo su 2 misure di sintomi psichiatrici (BPRS e NPI) e sul punteggio della "Clinical Global Impression of Change" (impressione di cambiamento clinico globale) durante la fase 1 del trial (Sultzer DL et al, *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 844-54). Questi ultimi dati insieme a questo studio suggeriscono che il trattamento con antipsicotici di seconda generazione ha un qualche beneficio sul paziente e sui *caregiver*. In particolare, sembrano migliorare l'agitazione, il sospetto ostile e le distorsioni psicotiche.

Il fatto che il trattamento dei pazienti AD faccia diminuire il carico di lavoro nei *caregiver*, ma non faccia diminuire la depressione, indicherebbe che la depressione non deriva dal carico di lavoro e implica la necessità di un trattamento differente.

Anche in questo studio è stato rilevato che gli effetti avversi degli antipsicotici sono tali da portare all'interruzione del trattamento e questo può diminuire l'efficacia globale del trattamento.

Lo studio presenta alcuni limiti metodologici. Tutte le analisi sono analisi secondarie. Inoltre, alcune misure dei sintomi dei pazienti sono derivate da quanto riferito dai *caregiver* e quindi è possibile che la gravità di questi sintomi dipenda anche dallo stato emotivo di chi li riferisce (cioè del *caregiver* del paziente AD). Altro limite è il piccolo numero di pazienti, soprattutto nel gruppo placebo.

In conclusione, lo studio dimostra che nei pazienti AD con sintomi psicotici, agitazione o

comportamento aggressivo, il trattamento con antipsicotici atipici può ridurre l'agitazione, la sospettosità e il livello di psicosi in modo tale da diminuire leggermente, anche se in modo significativo, la sensazione di carico di lavoro nei *caregiver*.

**Conflitti di interesse:** Alcuni autori dichiarano di avere avuto compensi da alcune industrie farmaceutiche.

**Parole chiave:** Studio randomizzato in doppio cieco, anti-psicotici, Alzheimer

#### Riferimenti bibliografici

S. Mohamed et al. Effect of Second-Generation Antipsychotics on Caregiver Burden in Alzheimer's Disease. J Clin Psych, online ahead of print. Sept 6.

### - Dispositivi medici in evidenza -

#### Appropriatezza di un sistema innovativo per la somministrazione di ossigeno a pazienti pediatrici

A cura del Dott. Dario Botti

Le polmoniti sono una tra le prime cause di morte infantile nei paesi in via di sviluppo, ove il tasso di mortalità nei primi cinque anni di vita (soprattutto nell'Africa Sub-sahariana e nell'Asia del Sud) è circa 10 volte più elevato rispetto ai paesi occidentali.

Molti pazienti pediatrici affetti da patologie polmonari necessitano di ossigenoterapia per favorire la guarigione. Nel mondo occidentale, l'ossigeno è somministrato tramite dispositivi che miscelano ossigeno compresso e aria in modo da ottenere concentrazioni e flussi accurati e precisi.

Dispositivi a basso costo per la miscelazione di ossigeno compresso e aria sono a disposizione per il loro utilizzo in ospedali e case di cura per l'ossigenoterapia di adulti e bambini. Questi dispositivi sono in genere parte di un kit che include una maschera e un tubo ad ampio calibro anti-ingocciamento e sono in commercio dagli anni '60. Hanno al loro interno una valvola di piccolo diametro per la miscelazione dei gas attraverso un orifizio e il rapporto tra l'aria in entrata rispetto all'ossigeno compresso miscelato attraverso la valvola può essere regolato modificando il diametro della valvola. La velocità di utilizzo di questi dispositivi riportata dal fabbricante è maggiore di 4 l/min. Questo flusso è generalmente molto più alto rispetto alla velocità richiesta per la terapia di neonati che utilizzano maschere ad ossigeno. Inoltre, un trattamento prolungato di tal sorta non è consigliato a causa dei potenziali effetti collaterali quali cecità, morte, paralisi cerebrale e altre patologie.

Questo studio ha esaminato l'accuratezza e la precisione dei dispositivi adatti all'ossigenoterapia ad alto flusso utilizzati per la somministrazione a una velocità di flusso <1 l/min per valutare la loro utilizzazione nella cura della popolazione pediatrica nei paesi in via di sviluppo.

Si sono testati 3 dispositivi per ossigenoterapia in modo da esaminare gli effetti della misura e della lunghezza sulla performance del dispositivo: un tubo lungo e stretto che simula una cannula nasale, un breve connettore che simula uno scafandro ad ossigeno e un tubo ad ampio calibro che simula una maschera ad ossigeno.

Nello studio è stato utilizzato il dispositivo *Fischer and Paykel RT0008*. Presenta una valvola comunemente definita tipo Venturi, anche se è importante sottolineare che i dispositivi per l'ossigenoterapia non funzionano grazie all'effetto Venturi, ma al principio di miscelazione dell'aria che avviene grazie all'effetto di viscosità dei gas. Il dispositivo *Fischer and Paykel* è utilizzato per ottenere concentrazioni d'ossigeno da 28% a 90% con un flusso in uscita da 4 a 15 l/min. Variare questi parametri è facile grazie al *roller* situato nella parte superiore, che



contiene la valvola Venturi. Per misurare la concentrazione di ossigeno e il flusso è stato posizionato un *tester* Puritan-Bennet PTS2000 a valle dei 3 diversi dispositivi d'uscita dell'aria: il simulatore della cannula nasale per ossigeno (lunghezza 91 cm, anti-inghinocchiamento, con un diametro di circa 2,5 mm), il simulatore del casco ad ossigeno (corto, a connessione diretta in modo da minimizzare la resistenza) e il simulatore della maschera per ossigeno (lunghezza 61 cm, diametro del tubo di circa 12,5 mm).

L'ossigeno è stato immesso in circolo attraverso un miscelatore *Bird Low Flow Air* settato al 100% di ossigeno ad una velocità di 1 l/min, ed è stata misurata per trenta secondi finché non si è stabilizzata. L'accuratezza del *tester* è del  $\pm 2\%$  con un intervallo di confidenza del 95%. Per tutti i 3 dispositivi sono state registrate 5 misurazioni per ciascuna delle 9 concentrazioni di ossigeno testate (per un totale di 27 misurazioni ripetute 5 volte).

Quando il dispositivo di miscelazione è stato tarato al 40% di ossigeno, la differenza assoluta fra l'ossigeno liberato e il *tester* era minore del 4% sia per la connessione diretta (maschera e scafandro) che per il sistema a grosso calibro. Quando il sistema è stato tarato a meno del 40% di ossigeno, la differenza fra la concentrazione impostata in entrata e quella in uscita era minore del 3% per il sistema a connessione diretta, mentre con il sistema a grosso calibro la differenza saliva al 9%. Il simulatore della cannula nasale forniva mediamente una concentrazione maggiore del 90% per tutte le concentrazioni impostate e i test successivi erano molto variabili, cosa che sottolinea un percorso e una miscelazione incostante.

Le velocità erogate dalla connessione diretta e dal sistema ad ampio calibro aumentano così come le concentrazioni d'ossigeno indicate diminuiscono, cioè si verifica un aumento del volume di aria in entrata mentre l'ossigeno viene "diluito". Il sistema ad ampio calibro trasporta meno aria che il sistema a connessione diretta, soprattutto a certe concentrazioni d'ossigeno a causa del carico di resistenza maggiore. A tutte le concentrazioni indicate il dispositivo che simula la cannula nasale trasporta un flusso in uscita minore del flusso in entrata.

Lo studio non esamina direttamente come l'aria viene trasportata. Infatti, in certe prove con il sistema di somministrazione simile ad una cannula nasale, c'è stata una perdita di ossigeno e una relativa perdita di aria trasportata. Questo suggerisce degli studi di approfondimento nei pazienti che utilizzano pulso-ossimetri che potrebbero portare nuove importanti informazioni.

Lo studio dimostra quindi che i dispositivi in questione possono accuratamente e precisamente veicolare concentrazione d'ossigeno a flussi minori rispetto a quelli per i quali sono normalmente utilizzati, ma solo se utilizzati con dispositivi per ossigenoterapia a bassa resistenza, cioè a connessione diretta, come maschere e scafandri.

I dispositivi falliscono nel fornire adeguate concentrazioni con una linea che prende come modello una cannula nasale. Questo è motivato dal fatto che la cannula nasale presenta un'alta resistenza, portando a una diminuzione del trasporto di aria.

I dispositivi di somministrazione possono evitare la necessità di miscelatori e aria compressa. Il loro basso costo e la scarsa manutenzione possono permettere di impostare una terapia efficace alla popolazione pediatrica per il trattamento di polmoniti e altre patologie polmonari soprattutto nei paesi con scarsità di mezzi e risorse.

**Parole chiave:** Valvola Venturi, Pazienti pediatrici, Ossigenoterapia, Polmonite, Paesi in via di sviluppo.

#### Riferimenti bibliografici

Coghill M et al., Accuracy of a novel system for oxygen delivery to small children. *Pediatrics*. 2011: e382-7.

**Aria ambiente versus somministrazione di ossigeno per la rianimazione di neonati prematuri: lo studio ROAR (Room-Air Versus Oxygen Administration for Resuscitation of Preterm Infants)**

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

Nella rianimazione prenatale le ultime indicazioni suggeriscono di rianimare i pretermine utilizzando miscele di aria e ossigeno. Un aspetto controverso riguarda l'uso di O<sub>2</sub> al 100%: in diversi studi si sono ottenuti esiti identici per quanto riguarda mortalità, encefalopatia ipossico-ischemica, paralisi cerebrale e ritardo mentale nei neonati rianimati in aria o al 100% di O<sub>2</sub>, mentre sembra che i neonati rianimati in aria abbiano un tempo di recupero più rapido. Tuttavia, i neonati pretermine presentano problematiche differenti, quali difficoltà dello scambio gassoso che porta a deficienza di surfattante, sviluppo e funzionalità polmonare incomplete e ridotta clearance del liquido polmonare. Di conseguenza, non è corretto applicare a questa popolazione le più recenti scoperte relative ai neonati a termine con asfissia.

Scopo di questo studio è stato determinare quale fra tre strategie di ossigenoterapia possa essere la migliore per assicurare una saturazione percutanea di ossigeno (SP<sub>O2</sub>) pari a livelli compresi fra 85% e 92% durante la rianimazione in sala parto.

Lo studio, randomizzato controllato, in cieco, è stato condotto presso il Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Foothills Medical Centre, University of Calgary (Alberta, Canada), dove sono stati arruolati 106 neonati pretermine (nascita ≤ 32a settimana di gestazione) tra gennaio 2005 e settembre 2007. I criteri di esclusione sono stati: anomalie letali, rischio di ipertensione polmonare persistente (ad esempio presenza di oligoidramnios, meconio alla nascita), cardiomiopatia congenita cianogena diagnosticata prima del parto, emoglobinopatia o assenza dei requisiti, descritti nelle Linee Guida Neonatal Resuscitation Program, per il trattamento con ventilazione assistita durante le pratiche rianimatorie. La respirazione assistita è stata garantita da una ventilazione a pressione positiva intermittente o da una pressione polmonare positiva continua mediante mascherina facciale o tubo endotracheale. I neonati (con nascita ≤ 27a settimana di gestazione) sono stati sottoposti a somministrazione di surfattante. Al momento della nascita ad ogni neonato è stato applicato un ossimetro da polso con relativo sensore (Datex-Ohmeda, GE Healthcare) per la registrazione continua della saturazione di ossigeno e il monitoraggio polmonare di anidride carbonica espirata, ossigeno inspirato, pressione positiva espiratoria e ritmo respiratorio. I neonati sono stati randomizzati per essere trattati con: 1) concentrazione fissa di ossigeno al 100% (gruppo "ossigeno elevato"); 2) concentrazione titolata di ossigeno, iniziando da una concentrazione del 100% (gruppo "ossigeno moderato"); 3) concentrazione titolata di ossigeno, iniziando da una concentrazione del 21% (gruppo "basso ossigeno"). Nei gruppi 2) e 3) la frazione inspirata di ossigeno (FIO<sub>2</sub>), veniva regolata con incrementi del 20%, 10% o 5% ogni 15 secondi per mantenere i livelli di SPO<sub>2</sub> compresi fra 85% e 92%. Il fallimento del trattamento è stato definito dall'insorgenza di una frequenza cardiaca del neonato inferiore a 100 battiti/minuto per un tempo superiore a 30 secondi.

L'outcome primario dello studio è stato definito come il mantenimento della SPO<sub>2</sub> nell'intervallo fra 85% e 92%, mentre come outcome secondari a breve termine sono stati scelti i tempi di rianimazione al di fuori dei limiti di SPO<sub>2</sub>, l'esposizione ad ossigeno, la F IO<sub>2</sub> al termine della rianimazione, il tasso di intubazione e la durata delle pratiche rianimatorie.

Il gruppo "ossigeno moderato" ha dimostrato mantenere la SPO<sub>2</sub> per un intervallo di tempo significativamente maggiore (media=0,21 [95%CI: 0,16-0,26]) rispetto al gruppo "ossigeno elevato" (media=0,11 [95%CI: 0,09-0,14]). I neonati del gruppo "ossigeno basso" sono risultati subire fallimento della terapia con probabilità 8 volte maggiore rispetto al gruppo "ossigeno elevato" (24% vs 3%, P=0,022). Non sono state riscontrate differenze significative fra i tre gruppi di trattamento in riferimento al tempo impiegato per raggiungere i livelli definiti di SPO<sub>2</sub>.

In conclusione, lo studio dimostra che nella rianimazione di neonati prematuri l'impiego di una concentrazione titolata di ossigeno, iniziando da una concentrazione del 100%, è più efficace

sia rispetto all'uso con una concentrazione titolata di ossigeno, partendo da una concentrazione del 21%, sia rispetto alla somministrazione fissa di ossigeno 100% per mantenere la  $SP_{O_2}$  nell'intervallo 85%-92%. Tuttavia l'esposizione ad ossigeno 100%, durante le pratiche rianimatorie sembra essere causa di danni ossidativi nei neonati prematuri. Questo non preclude la possibilità di iniziare la rianimazione con una concentrazione intermedia, mettendo a punto uno schema appropriato di titolazione dell'ossigeno in contemporanea al continuo monitoraggio della  $SP_{O_2}$ .

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** ossigeno, neonato, rianimazione.

#### Riferimento bibliografico

Rabi Y et al. Room-air versus Oxygen Administration for Resuscitation of preterm infants: the ROAR study. *Pediatrics* 2011;148:e374-e381.

### Inaspettato aumento di infezioni ematiche catetere-correlate dopo l'adozione da parte di un ospedale pediatrico statunitense dello Spiros closed male connector

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Negli USA oltre il 90% delle infezioni ematiche nosocomiali si associano all'uso di cateteri intravascolari. Le infezioni ematiche catetere-correlate (IECC), definite come quelle confermate in laboratorio, non correlate a infezioni in altro sito, che occorrono in un paziente a cui è stato applicato nelle 48 h precedenti un catetere centrale venoso ancora *in situ*, si associano a più lunga degenza, più alta mortalità durante il ricovero e maggiore spesa sanitaria. Fin dal 2005, al *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (USA) è in atto un progetto di sorveglianza attiva e continua delle IECC, nell'ambito di un programma di controllo delle infezioni e miglioramento della qualità, in accordo con il *Centers for Disease Control and Prevention and National Healthcare Safety Network consensus protocols*.

Il presente studio ha esaminato l'incidenza di IECC durante il mese di agosto 2009 in questo ospedale.

La frequenze di IECC per l'intero ospedale e le singole unità sono ricavate dall'esame delle cartelle Shewhart U inviate via sito intranet dell'ospedale. Entro 48 h dall'identificazione della IECC, è condotta un'analisi causa-evento per identificare i fattori che potenzialmente hanno contribuito al suo instaurarsi. Entro 7 giorni lavorativi i risultati sono analizzati, raccolti e scambiati con le altre unità dell'ospedale.

Una revisione dei dati raccolti ad agosto 2009 ha dimostrato che delle 9 IECC rilevate, 6 si sono concentrate nelle unità di oncologia e di trapianto del midollo osseo. L'agente patogeno è stato in 5 casi *Staphylococcus aureus*, in 3 *Klebsiella pneumoniae* e in 1 *Enterobacter cloacae*. Una seconda revisione di tutti i potenziali fattori comuni alle 6 IECC ha dimostrato che durante il periodo in esame la farmacia aveva intrapreso la valutazione dello *Spiros Closed Male Connector* (ICU Medical, San Clemente, CA, USA, un dispositivo che crea una linea infusione chiusa, progettato per prevenire perdite accidentali o intenzionali dovute alle disconnessioni della linea), in risposta alle raccomandazioni del *National Institute for Occupational Safety and Health* e della *United States Pharmacopeia's Guidebook* riguardante l'uso ospedaliero di equipaggiamenti intravenosi specialistici, per proteggere gli operatori sanitari dall'esposizione a farmaci pericolosi come gli agenti chemioterapici. In particolare, la valutazione del dispositivo *Spiros* è iniziata presso le unità di oncologia e di trapianto del midollo osseo il giorno 1 agosto 2009 ed è terminata il giorno 2 settembre 2009, periodo in cui è stato evidente l'aumento dell'incidenza di IECC (la frequenza di segnalazioni è ritornate ai valori basali dopo la sospensione dell'utilizzo del prodotto). Inoltre, a 3 dei 6 pazienti che hanno avuto una IECC era stato applicato al loro dispositivo infusione il dispositivo *Spiros Closed Male Connector* e in questi pazienti la IECC è stata causata da *S. aureus*.

I dati raccolti accrescono il sospetto che il dispositivo possa offrire un accesso per l'ingresso nella linea infusionale di flora microbica cutanea che potrebbe spiegare l'aumento dell'incidenza di IECC. A sostegno di questa ipotesi, molte infermiere hanno riferito alcuni problemi legati all'uso del dispositivo che hanno porta alla fuoriuscita o alla perdita di liquido durante il suo impiego.

Questo studio evidenzia l'utilità del processo di controllo statistico nella sorveglianza e nell'indagine delle IECC, particolarmente nelle fasi di valutazione di nuovi dispositivi infusionali.

**Parole chiave:** infezioni nosocomiali, dispositivi infusionali, processo di controllo statistico.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato.

#### Riferimenti bibliografici

Wheeler D.S. et al. An unexpected increase in catheter-associated bloodstream infections at a children's hospital following introduction of the Spiros closed male connector.

## 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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

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

**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.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

### DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci ed altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentativo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

### RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.