

Ruolo della doxofillina rispetto alla teofillina nel paziente asmatico: risultati dello studio DOROTHEO 1

Impact of doxofylline compared to theophylline in asthma: results of DOROTHEO 1 study

Riassunto

Questo studio riporta i dati di DOROTHEO 1 (*DOxofylline compaRed tO THEOphylline 1*), uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo condotto per valutare l'impatto della doxofillina rispetto alla teofillina sui parametri funzionali e clinici di pazienti asmatici. Sono stati arruolati pazienti asmatici con età ≥ 16 anni, con un Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo (VEMS) tra il 50% e l'80% del predetto, e che mostravano almeno il 15% di aumento del VEMS post-broncodilatatore. La doxofillina 400 mg, la teofillina 250 mg e il placebo sono stati somministrati per via orale con formulazioni a rilascio immediato, tre volte al giorno, per 12 settimane. I dati analizzati riguardavano l'impatto dei trattamenti sul VEMS, sul tasso di eventi asmatici, sull'uso di salbutamolo al bisogno e sugli eventi avversi. La doxofillina 400 mg e la teofillina 250 mg hanno aumentato significativamente il VEMS, ridotto il tasso di eventi asmatici e l'uso di salbutamolo al bisogno rispetto al placebo ($p < 0,01$). Non sono state rilevate differenze significative tra doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg. Doxofillina 400 mg non ha aumentato significativamente ($p > 0,05$) il rischio di eventi avversi rispetto al placebo; al contrario nei pazienti trattati con teofillina 250 mg il rischio di eventi avversi è stato significativamente ($p < 0,05$) maggiore rispetto a quelli trattati con placebo. I risultati dello studio DOROTHEO 1 permettono di concludere che la doxofillina rappresenta un'alternativa efficace e sicura rispetto alla teofillina per la gestione dei pazienti asmatici.

Summary

This double-blind, randomized, placebo-controlled trial aimed to investigate the impact of DOxofylline compaRed tO THEOphylline (DOROTHEO 1 study) on functional and clinical outcomes in asthma. Patients with asthma ≥ 16 years of age (with Forced Expiratory Volume in 1 second [FEV₁] $\geq 50\%$ and $< 80\%$ and with $\geq 15\%$ post-bronchodilator increase in FEV₁) were randomized in a 1:1:1 ratio to receive doxofylline 200 mg, doxofylline 400 mg, theophylline 250 mg, or placebo. All double-blind treatments were taken orally with immediate release formulations and three times daily for 12 weeks. Data evaluating the effect of doxofylline 400 mg, theophylline 250 mg and placebo on peak FEV₁, asthma events rate, use of salbutamol as rescue medication and Adverse Events (AEs) were investigated. The analysis of 263 patients demonstrated that both doxofylline 400 mg and theophylline 250 mg significantly increased peak FEV₁, reduced the rate of asthma events and use of salbutamol to relieve asthma symptoms compared to placebo ($p < 0.05$). No significant differences were detected between doxofylline 400 mg and theophylline 250 mg. Doxofylline 400 mg did not significantly ($p > 0.05$) increase the risk of AEs compared to placebo, conversely in patients treated with theophylline 250 mg the risk of AEs was significantly ($p < 0.05$) greater than in those that received placebo. The analysis on doxofylline 200 mg is ongoing for non-inferiority vs. theophylline 250 mg, and will be reported in a further publication. Doxofylline offers a promising alternative to theophylline with similar efficacy and superior safety profile in the management of patients with asthma.

Introduzione

Le xantine sono farmaci strutturalmente correlati ed impiegati nella terapia dei pazienti affetti da asma e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Le xantine maggiormente impiegate nella pratica clinica, quali la teofillina e l'aminofillina, sono caratterizzate da un ridotto margine terapeutico e la propensione ad interagire con diverse

classi farmacologiche¹⁻⁵. L'ampio utilizzo di corticosteroidi inalatori e di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione ha ulteriormente limitato l'impiego delle xantine, nonostante queste abbiano mostrato evidenti benefici clinici nel trattamento delle patologie respiratorie croniche ostruttive³.

La doxofillina è una xantina di nuova generazione caratterizzata da attività broncodilatatrice ed antinfiammatoria⁶. I dati ad oggi



Paola Rogliani¹ (foto)
Luigino Calzetta¹
Josuel Ora²
Ermanno Puxeddu¹
Rossella Laitano¹
Maria Gabriella Matera³
Mario Cazzola¹

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma;

² U.O.C. Malattie Apparato Respiratorio, Policlinico "Tor Vergata", Roma;

³ Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Parole chiave

Asma • Doxofillina • Teofillina • Studio clinico randomizzato

Key words

Asthma • Doxofylline • Theophylline • Randomized controlled trial

Ricevuto il 21-1-2019.

Accettato il 5-4-2019.



Luigino Calzetta
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
via Montpellier, 1
00133 Roma
luigino.calzetta@uniroma2.it

disponibili sugli effetti broncodilatatori della doxofillina in soggetti asmatici risultano essere frammentari e/o riportati in studi clinici che hanno arruolato un basso numero di pazienti e/o che hanno prodotto risultati non esaustivi⁷⁻¹³.

La doxofillina è una xantina di nuova generazione caratterizzata da attività broncodilatatrice ed antinfiammatoria.

Al fine di valutare in maniera adeguata il profilo di efficacia e di sicurezza della doxofillina rispetto alla teofillina in pazienti asmatici è stato condotto lo studio clinico DOROTHEO 1 (*DOxofylline compaRed tO THEOphylline 1*) con lo scopo di studiare gli effetti di queste xantine sulla funzione polmonare, sugli eventi asmatici, sull'uso del salbutamolo al bisogno e sugli eventi avversi.

Al fine di valutare in maniera adeguata il profilo di efficacia e di sicurezza della doxofillina rispetto alla teofillina in pazienti asmatici è stato condotto lo studio clinico DOROTHEO 1.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio DOROTHEO 1 (codice di registrazione ISRCTN65297911) è uno studio clinico di fase III, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, condotto in 37 centri negli Stati Uniti. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1:1:1 per ricevere doxofillina 200 mg, doxofillina 400 mg, teofillina 250 mg o placebo. I pazienti sono stati sottoposti a spirometria e a visite in accordo con il diagramma riportato nella Tabella I.

Popolazione di studio

Sono stati arruolati pazienti asmatici di età ≥ 16 anni, che avevano un Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo (VEMS) tra il 50% e l'80% del predetto e che mostravano almeno il 15% di aumento del VEMS post-broncodilatatore dopo 2 *puff* di salbutamolo (totale di 200 μ g). Per motivi di sicurezza il test di reversibilità è stato condotto con il dosaggio di salbutamolo a 200 μ g al fine di prevenire eventi avversi legati alla somministrazione di farmaci β_2 -agonisti, quali l'aumento della frequenza cardiaca o il tremore delle mani¹⁴. Ai pazienti è stato permesso di usare il salbutamolo per via inalatoria come farmaco al bisogno.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario di questo studio è stato il cambiamento rispetto al basale del VEMS al picco (2 ore post-dose) indotto da doxofillina 400 mg espresso come percentuale (%), dopo 12 settimane di tratta-

mento. L'obiettivo primario includeva anche la comparazione tra i quattro bracci di trattamento.

Gli *endpoint* secondari includevano: 1) il cambiamento rispetto al basale del VEMS durante il periodo di studio rispetto al placebo e tra i trattamenti attivi; 2) il cambiamento rispetto al basale della frequenza degli eventi asmatici (n/giorno); gli eventi asmatici sono stati definiti come l'aumento della sintomatologia asmatica o la diminuzione del flusso respiratorio che richiedono l'utilizzo di farmaci broncodilatatori al bisogno¹⁵ dopo 12 settimane di trattamento ed il cambiamento generale durante il periodo di studio rispetto al placebo tra i trattamenti attivi; e 3) il cambiamento rispetto al basale del tasso di utilizzo di salbutamolo (inalazioni/giorno) dopo 12 settimane di trattamento ed il cambiamento generale durante il periodo di studio rispetto al placebo tra i trattamenti attivi.

L'analisi dell'effetto di doxofillina 200 mg è in corso di valutazione di non inferiorità rispetto alla teofillina 250 mg e verrà riportata in un'ulteriore pubblicazione.

Valutazione della sicurezza e abbandono dello studio

Tutti gli eventi avversi clinicamente rilevanti sono stati registrati e classificati come lievi, moderati o gravi.

Analisi statistica

I dati delle variabili continue sono stati espressi come media \pm Errore Standard della Media (ESM); i dati delle variabili dicotomiche sono stati riportati come Rapporto di Rischio (RR) e Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%). Tutte le differenze sono state considerate significative per $p < 0,05$. Ulteriori dettagli riguardanti i materiali e metodi sono riportati nell'Appendice (vedi pag. 84).

Risultati

Popolazione di studio

Trecentoquarantasei pazienti sono stati arruolati e randomizzati; di questi 88 hanno ricevuto doxofillina 400 mg, 86 sono stati trattati con teofillina 250 mg e 89 sono stati trattati con placebo durante un periodo di trattamento di 12 settimane (Figura 1 dell'Appendice).

88 pazienti hanno ricevuto doxofillina 400 mg, 86 sono stati trattati con teofillina 250 mg e 89 sono stati trattati con placebo durante un periodo di trattamento di 12 settimane.

Il 65% dei pazienti ha concluso lo studio, mentre il 35% non ha concluso lo studio per i motivi riportati nella Figura 1 dell'Appendice. Ottantatré pazienti hanno ricevuto doxofillina 200 mg, i cui dati non sono riportati in questo studio. I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche basali erano simili senza differenze significative ($p > 0,05$) tra i gruppi di trattamento, come riportato nella Tabella I.

Tabella 1. Dati demografici dei pazienti e caratteristiche di base dello studio DOROTHEO 1.

	Doxofillina 400 mg (n = 88)	Teofillina 250 mg (n = 86)	Placebo (n = 89)
• Et� (anni, media \pm ESM)	36,6 (1,4)	36,0 (1,5)	36,4 (1,3)
• Genere (maschi, n e %)	44 (50)	38 (42,2)	44 (49,4)
• Peso (kg, media \pm ESM)	78,9 (2,0)	78,8 (1,9)	83,0 (1,8)
• Altezza (cm, media \pm ESM)	169 (1)	168 (2)	172 (1)
• VEMS al picco (L, media \pm ESM)	2,3 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1
• VEMS al picco (% predetto, media \pm ESM)	64,5 (1,1)	66,4 (1,1)	64,9 (1,1)
• Eventi asmatici (n/giorno, media \pm ESM)	1,9 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2
• Uso del salbutamolo (inalazioni/giorno, media \pm ESM)	3,6 \pm 0,3	3,4 \pm 0,4	3,5 \pm 0,4
• Almeno una ospedalizzazione per asma (n e %)	37 (42,0)	36 (41,9)	33 (37,1)
• Et� di insorgenza dell'asma (anni, media \pm ESM)	16,1 (1,4)	16,8 (1,7)	18,0 (1,6)
• Durata dell'asma (anni, media \pm ESM)	20,2 (1,4)	19,2 (1,4)	18,4 (1,5)
• Storia di fumo (%) <i>Non fumatore</i>	100	100	100
• Terapia prima dell'arruolamento (%)			
<i>Teofillina</i>	85,9	80,6	82,4
<i>β_2-agonisti</i>	55,2	63,2	57,0
<i>Corticosteroidi inalatori</i>	16,0	16,1	19,4
<i>Cromoni</i>	5,5	5,2	6,1
<i>Antimuscarinici</i>	1,2	2,6	0,0
<i>Antistaminici</i>	0,6	0,0	1,2

DOROTHEO: DOxofylline compaRed tO THEOphylline; ESM: Errore Standard della Media; VEMS: Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo.

Funzione polmonare (VEMS)

Sia doxofillina 400 mg che teofillina 250 mg hanno aumentato significativamente ($p < 0,001$) il VEMS al picco rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento (+ 14,85 \pm 3,46% e + 17,40 \pm 2,93%, rispettivamente), e questi miglioramenti hanno superato la minima differenza clinicamente rilevante del 12% e 200 mL (+ 341 \pm 78 mL e + 390 \pm 50 mL, rispettivamente)^{16 17}. Inoltre, sia la doxofillina 400 mg che la teofillina 250 mg hanno migliorato significativamente ($p < 0,001$) la variazione rispetto al basale del VEMS al picco rispetto al placebo durante tutto il periodo di studio (Figura 1). Nessuna differenza significativa ($p > 0,05$)   stata rilevata tra doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg rispetto al VEMS al picco dalla seconda settimana (differenza assoluta: 2,5 \pm 0,6%).

Eventi asmatici

La doxofillina 400 mg e la teofillina 250 mg hanno entrambi ridotto significativamente ($p < 0,001$) la frequenza degli eventi asmatici rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento (eventi/giorno: - 0,68 \pm 0,18 e - 0,57 \pm 0,17, rispettivamente). Sia la doxofillina 400 mg che la teofillina 250 mg hanno migliorato significativamente ($p < 0,001$) la frequenza degli eventi asmatici rispetto al basale (misurato durante la fase di inserimento nello studio) rispetto al placebo durante tutto il periodo di studio (Figura 2). Nessuna differenza significativa ($p > 0,05$)  

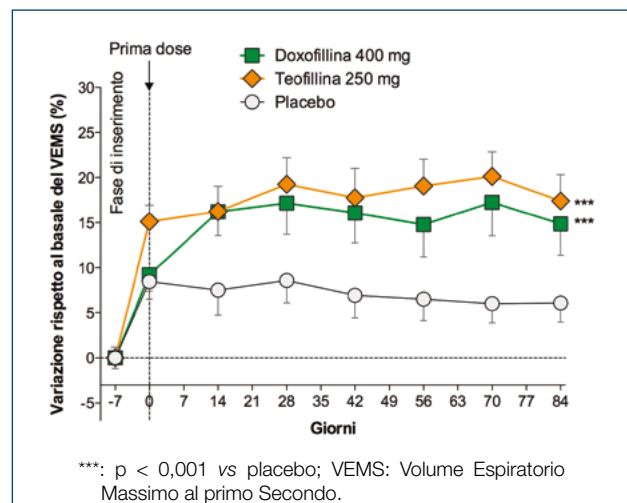


Figura 1. Impatto di doxofillina 400 mg, teofillina 250 mg e placebo sulla variazione rispetto al basale del VEMS al picco durante le visite cliniche previste dallo studio.

stata rilevata tra doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg rispetto agli eventi asmatici a partire dalla seconda settimana (differenza assoluta negli eventi/giorno: 0,11 \pm 0,07).

Salbutamolo al bisogno

La doxofillina 400 mg e la teofillina 250 mg hanno en-

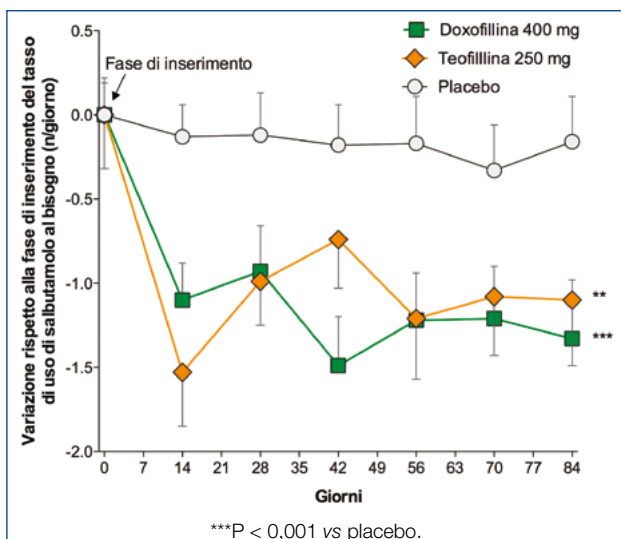


Figura 2. Impatto di doxofillina 400 mg, teofillina 250 mg e placebo sulla variazione rispetto alla fase di inserimento nello studio del tasso di eventi asmatici durante il periodo di trattamento.

trambe ridotto significativamente ($p < 0,05$) l'uso di salbutamolo al bisogno rispetto al basale (misurato durante la fase di inserimento nello studio) dopo 12 settimane di trattamento (inalazioni/giorno: $-1,33 \pm 0,35$ e $-1,10 \pm 0,39$, rispettivamente). La doxofillina 400 mg e la teofillina 250 mg hanno ridotto significativamente ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, rispettivamente) l'uso di salbutamolo al bisogno rispetto al placebo durante il periodo di studio (Figura 3). Nessuna differenza significativa ($p > 0,05$) è stata rilevata tra doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg rispetto all'uso di salbutamolo a partire dalla seconda settimana (differenza assoluta nei *puff*/giorno: $0,10 \pm 0,15$).

Profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di doxofillina 400 mg (il rischio

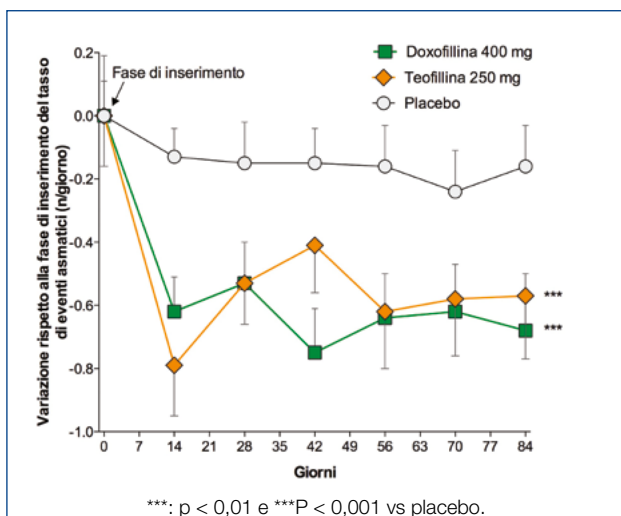


Figura 3. Impatto di doxofillina 400 mg, teofillina 250 mg e placebo sulla variazione rispetto alla fase di inserimento nello studio del tasso di uso di salbutamolo al bisogno durante il periodo di trattamento.

complessivo di eventi avversi) non è stato significativamente differente rispetto al placebo (RR 1,19 IC95% 0,88-1,62), al contrario nei pazienti trattati con teofillina 250 mg il rischio complessivo di eventi avversi era significativamente ($p < 0,05$) maggiore rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (RR 1,43 IC95% 1,08-1,91).

Il profilo di sicurezza di doxofillina 400 mg non è stato significativamente differente rispetto al placebo.

La Tabella II mostra la frequenza dettagliata degli eventi avversi nei gruppi di trattamenti. L'uscita dallo studio a causa di eventi avversi è stata significativamente ($p < 0,01$) maggiore nei pazienti trattati con teofillina 250 mg rispetto a quelli che hanno ricevuto doxofillina 400 mg (RR 2,73 IC95% 1,35-5,53).

Ulteriori dettagli riguardanti i risultati sono riportati nell'Appendice.

Discussione

I risultati dello studio DOROTHEO 1 hanno dimostrato che i trattamenti con doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg hanno migliorato il VEMS al picco rispetto al basale in pazienti asmatici, e che tale miglioramento ha superato la minima differenza clinicamente rilevante a partire dalla seconda settimana di studio.

I risultati dello studio DOROTHEO 1 hanno dimostrato che i trattamenti con doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg hanno migliorato il VEMS al picco rispetto al basale in pazienti asmatici.

Il miglioramento del cambiamento rispetto al basale del VEMS al picco è stato simile tra doxofillina 400 mg e teofillina 250 mg, e significativamente maggiore rispetto al placebo. Allo stesso modo, sia doxofillina 400 mg che teofillina 250 mg sono stati efficaci nel ridurre il tasso di eventi asmatici e l'uso di salbutamolo al bisogno rispetto al basale. In generale, entrambi i farmaci sono stati più efficaci del placebo e non è stata rilevata alcuna differenza di efficacia tra i trattamenti attivi.

La doxofillina 400 mg ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole e superiore rispetto alla teofillina 250 mg.

La doxofillina 400 mg ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole e superiore rispetto alla teofillina 250 mg.

Gli eventi avversi che hanno portato all'abbandono dello studio si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati con teofillina 250 mg rispetto a quelli trattati con doxofillina 400 mg. Inoltre, nei soggetti arruolati nel braccio teofillina 250 mg è stato rilevato un rischio significativamente maggiore di nausea, nervosismo e insonnia rispetto al placebo.

Tabella II. Riepilogo della frequenza degli eventi avversi (ordinati per ordine decrescente) risultante dall'analisi dello studio DOROTHEO 1.

	Doxofillina 400 mg	Teofillina 250 mg	Placebo
• Numero di pazienti	88	86	89
• Numero (%) di pazienti che hanno riportato almeno un evento avverso	46 (52,3)	54 (62,8)	39 (39,8)
• Numero (%) totale di eventi avversi			
Mal di testa	25 (28,4)	25 (29,1)	24 (27,0)
Nausea	12 (13,6)	25 (29,1)	13 (14,6)
Nervosismo	7 (8,0)	14 (16,3)	3 (3,4)
Insomnia	5 (5,7)	14 (16,3)	1 (1,1)
Dispepsia	6 (6,8)	9 (10,5)	4 (4,5)
Vomito	3 (3,4)	6 (7,0)	2 (2,2)
Vertigini	4 (4,5)	6 (7,0)	4 (4,5)
Diarrea	3 (3,4)	4 (5,8)	4 (4,5)
Dolore toracico	5 (5,7)	0 (0,0)	1 (1,1)
Rinite	3 (3,4)	2 (2,3)	5 (5,6)
Sonnolenza	1 (1,1)	1 (1,2)	5 (5,6)
Palpitazioni	4 (4,5)	4 (4,7)	0 (0,0)
Overdose	0 (0,0)	4 (4,7)	0 (0,0)
Dolore addominale	4 (4,5)	3 (3,5)	3 (3,4)
Asma	2 (2,3)	2 (2,3)	1 (1,1)
Faringite	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (2,2)

I risultati di questo studio confermano le recenti evidenze prodotte da meta-analisi volte a valutare l'impatto funzionale e clinico delle xantine nella BPCO^{1 2}. In generale, nei pazienti con BPCO la doxofillina ha mostrato un profilo combinato di efficacia/sicurezza sicuramente più favorevole rispetto alla teofillina.

Sebbene questo studio clinico e le meta-analisi ad oggi disponibili^{1 2 18} abbiano dimostrato che il trattamento con le xantine può migliorare significativamente la funzione polmonare ed i sintomi nei pazienti asmatici e nei soggetti con BPCO, il loro uso terapeutico è sostanzialmente diminuito negli ultimi anni^{1 2 7}. Lo sviluppo dei corticosteroidi inalatori ha significativamente modificato l'approccio terapeutico all'asma¹⁹. Comunque, al giorno d'oggi nuove ricerche sembrano supportare la rivalutazione dell'uso delle xantine nelle patologie respiratorie croniche ostruttive²⁰.

Al giorno d'oggi nuove ricerche sembrano supportare la rivalutazione dell'uso delle xantine nelle patologie respiratorie croniche ostruttive.

La teofillina è generalmente meno efficace rispetto ai corticosteroidi inalatori ma, qualora utilizzata in associazione con un corticosteroide inalatorio a dosaggio medio-basso, nei pazienti asmatici si possono raggiungere gli stessi effetti di quelli ottenuti con una dose elevata di corticosteroidi inalatori²¹. Pertanto, la teofillina può essere raccomandata quando non è possibile ottenere il controllo dell'asma utilizzando i corticosteroidi inalatori. Con l'introduzione della doxofillina si è aperta una nuova opportunità

terapeutica che ha un'efficacia simile alla teofillina, ma con un migliore profilo di sicurezza rispetto alla teofillina nel trattamento di pazienti affetti da patologie respiratorie croniche ostruttive, come l'asma e la BPCO^{1 2 6 22-28}. La doxofillina ha dimostrato una significativa attività antinfiammatoria a livello polmonare che può determinare una reale diminuzione di utilizzo dei corticosteroidi²⁹.

L'attività antinfiammatoria della doxofillina a livello polmonare può determinare una reale diminuzione di utilizzo dei corticosteroidi.

Rajanandh et al.³⁰ hanno recentemente dimostrato che la doxofillina è efficace quanto il montelukast e il tiotropio, in associazione con corticosteroidi inalatori a basse dosi, nel trattamento dell'ostruzione bronchiale nei pazienti asmatici. L'uso delle xantine, ed in particolare della doxofillina, potrebbe essere prezioso nei pazienti anziani con asma o soggetti fumatori, dove altri farmaci, specialmente i corticosteroidi inalatori, hanno scarsa efficacia a causa dell'inibizione dell'attività dell'istone deacetilasi 2³¹. Infine, Mennini et al.³² hanno dimostrato che la doxofillina è caratterizzata da un favorevole rapporto costo-efficacia. Sebbene la teofillina abbia un prezzo base inferiore alla doxofillina, la prescrizione di doxofillina al posto di teofillina è raccomandabile non solo per il suo favorevole profilo di efficacia/sicurezza, ma anche perché è stato dimostrato che la doxofillina può ridurre i costi associati alla gestione di disturbi respiratori³².

Conclusioni

In linea con il presupposto che le xantine possano svolgere ancora un ruolo rilevante nel trattamento dell'asma, dai risultati di questo studio si può concludere che la doxofillina è una xantina con attività broncodilatatrice caratterizzata da un impatto rilevante sia dal punto di vista clinico che funzionale. Poiché il trattamento con doxofillina ha indotto un'efficace risposta broncodilatatrice, una ridotta percentuale di eventi asmatici, un ridotto uso di salbutamolo al bisogno e un ridotto numero di eventi avversi, questa xantina rappresenta un'alternativa sicura ed efficace rispetto alla teofillina nella gestione dei pazienti asmatici.

Bibliografia

- Cazzola M, Calzetta L, Barnes PJ, et al. *Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis*. Eur Respir Rev 2018;27.
- Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. *Impact of doxofylline in COPD: a pair-wise meta-analysis*. Pulm Pharmacol Ther 2018;51:1-9.
- Barnes PJ. *Theophylline*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:901-6.
- Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. *Doxofylline: a promising methylxanthine derivative for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Expert Opin Pharmacother 2009;10:2343-56.
- Spina D, Page CP. *Xanthines and phosphodiesterase inhibitors*. Handb Exp Pharmacol 2017;237:63-91.
- Page CP. *Doxofylline: a "novofylline"*. Pulm Pharmacol Ther 2010;23:231-4.
- Goldstein MF, Chervinsky P. *Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma - a double-blind randomized placebo-controlled multicentre clinical trial*. Med Sci Monit 2002;8:CR297-304.
- Santra CK. *Treatment of moderate chronic obstructive pulmonary disease (stable) with doxofylline compared with slow release theophylline - a multicentre trial*. J Indian Med Assoc 2008;106:791-2, 4.
- Lal D, Manocha S, Ray A, et al. *Comparative study of the efficacy and safety of theophylline and doxofylline in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2015;26:443-51.
- Bagnato GF. *Tolerability of doxofylline in the maintenance therapy of pediatric patients with bronchial asthma*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1999;3:255-60.
- Dolcetti A, Osella D, De Filippis G, et al. *Comparison of intravenously administered doxofylline and placebo for the treatment of severe acute airways obstruction*. J Int Med Res 1988;16:264-9.
- Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. *Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study*. Clin Ther 2014;36:526-33.
- Margay SM, Farhat S, Kaur S, Teli HA. *To study the efficacy and safety of doxofylline and theophylline in bronchial asthma*. J Clin Diagn Res 2015;9:FC05-8.
- Sim YS, Lee JH, Lee WY, et al. *Spirometry and bronchodilator test*. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2017;80:105-12.
- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. *After asthma: redefining airways diseases*. Lancet 2018;391:350-400.
- Tepper RS, Wise RS, Covar R, et al. *Asthma outcomes: pulmonary physiology*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:S65-87.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice*. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59-99.
- Impact of DOxofylline compaRed tO THEOphylline in asthma: the DOROTHEO 1 study. Link: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN65297911>.
- Perrotta F, Mazzeo F, Cerqua FS. *Which treatment for obstructive airway disease: the inhaled bronchodilators*. Pulm Pharmacol Ther 2017;43:57.
- Spina D, Page CP. *Xanthines and phosphodiesterase inhibitors*. In: Page C, Barnes P (eds.). *Pharmacology and therapeutics of asthma and COPD. Handbook of experimental pharmacology*. Cham: Springer 2016, pp. 63-91.
- Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. *A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma*. N Engl J Med 1997;337:1412-8.
- Lazzaroni M, Grossi E, Bianchi Porro G. *The effect of intravenous doxofylline or aminophylline on gastric secretion in duodenal ulcer patients*. Aliment Pharmacol Ther 1990;4:643-9.
- Sacco C, Braghiroli A, Grossi E, Donner CF. *The effects of doxofylline versus theophylline on sleep architecture in COPD patients*. Monaldi Arch Chest Dis 1995;50:98-103.
- De Sarro A, Grasso S, Zappala M, et al. *Convulsant effects of some xanthine derivatives in genetically epilepsy-prone rats*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997;356:48-55.
- Dini FL. *Chronotropic and arrhythmogenic effects of two methylxanthine bronchodilators, doxofylline and theophylline, evaluated by holter monitoring. Comparison with experimental in vitro and in vivo results*. Curr Ther Res 1991;49:978-85.
- Dini FL, Cogo R. *Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects*. Curr Med Res Opin 2000;16:258-68.
- van Mastbergen J, Jolas T, Allegra L, Page CP. *The mechanism of action of doxofylline is unrelated to HDAC inhibition, PDE inhibition or adenosine receptor antagonism*. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:55-61.
- Riffo-Vasquez Y, Man F, Page CP. *Doxofylline, a novofylline inhibits lung inflammation induced by lipopolysaccharide in the mouse*. Pulm Pharmacol Ther 2014;27:170-8.
- Riffo-Vasquez Y, Venkatasamy R, Page CP. *Steroid sparing effects of doxofylline*. Pulm Pharmacol Ther 2018;48:1-4.
- Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. *Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment? A randomized trial*. Clin Ther 2015;37:418-26.
- Matera MG, Calzetta L, Griitti G, et al. *Role of statins and mevalonate pathway on impaired HDAC2 activity induced by oxidative stress in human airway epithelial cells*. Eur J Pharmacol 2018;832:114-9.
- Mennini FS, Sciattella P, Marcellusi A, et al. *Treatment plan comparison in acute and chronic respiratory tract diseases: an observational study of doxofylline vs. theophylline*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2017;17:503-10.

Josuel Ora, Ermanno Puxeddu, Rossella Laitano dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

Paola Rogliani, Luigino Calzetta, Maria Gabriella Matera, Mario Cazzola dichiarano di avere avuto rapporti di finanziamento con ABC Farmaceutici.

Appendice

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio DOROTHEO 1 è uno studio clinico di fase III, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, condotto in 37 centri negli Stati Uniti¹. Lo studio ha avuto una fase di inserimento di una settimana, durante la quale i pazienti hanno sospeso la corrente terapia inalatoria di base ed assunto il placebo, seguita da un periodo di trattamento di 12 settimane e una fase di uscita dallo studio con placebo in singolo cieco della durata di una settimana. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1:1:1 per ricevere doxofillina 200 mg, doxofillina 400 mg, teofillina 250 mg o placebo. Tutti i trattamenti sono stati somministrati per via orale con formulazioni a rilascio immediato e tre volte al giorno durante tutte le fasi dello studio. I pazienti sono stati sottoposti a spirometria e a visite in accordo con il diagramma riportato nella Tabella I.

Gli studi sono stati condotti in conformità con la Dichiarazione di Helsinki, la Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano e per la buona pratica clinica, e la normativa locale. Il protocollo di studio è stato esaminato ed approvato dai comitati etici presso ciascun centro di studio. Lo studio è stato registrato presso l'*International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN65297911) e le informazioni dettagliate sono disponibili all'indirizzo www.isrctn.com/ISRCTN65297911.

Popolazione di studio

Sono stati arruolati pazienti asmatici non fumatori di età ≥ 16 anni, che avevano un Volume Espirato-

rio Massimo al primo Secondo (VEMS) tra il 50% e l'80% del predetto e che mostravano almeno il 15% di aumento del VEMS post-broncodilatatore (salbutamolo 180 μ g). I criteri di esclusione includevano gravi patologie concomitanti cardiovascolari, renali, epatiche o metaboliche. Anche le donne in gravidanza o in allattamento sono state escluse. Sono stati esclusi i pazienti che avevano assunto farmaci con impatto sulla *clearance* della teofillina.

Ai pazienti è stato permesso di usare il salbutamolo per via inalatoria come farmaco al bisogno. I trattamenti con altre xantine orali, β_2 -agonisti o farmaci antimuscarinici inalatori e corticosteroidi inalatori sono stati sospesi tra 72 ore ed una settimana prima dell'inizio dello studio, e durante tutto il periodo di studio.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario di questo studio è stato il cambiamento rispetto al basale del VEMS, espresso come percentuale (%), dopo 12 settimane di trattamento.

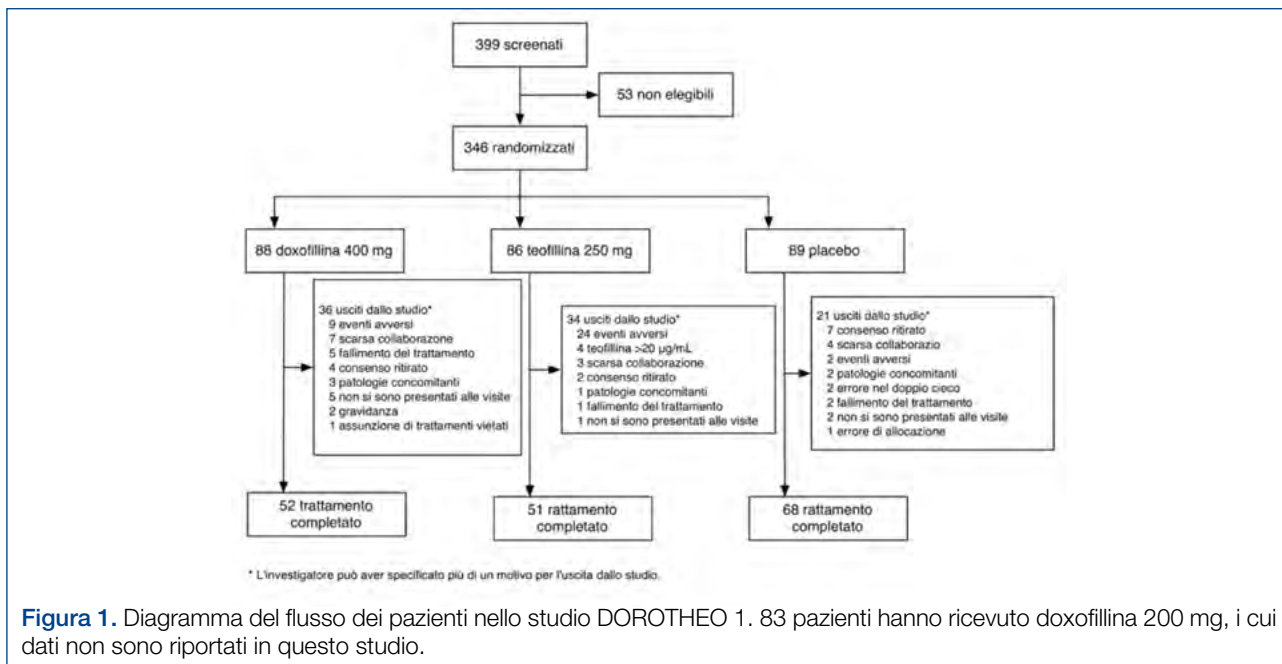
Gli *endpoint* secondari includevano: 1) il cambiamento complessivo rispetto al basale del VEMS durante il periodo di studio rispetto al placebo e tra i trattamenti attivi; 2) il cambiamento rispetto al basale della frequenza degli eventi asmatici (n/giorno) dopo 12 settimane di trattamento ed il cambiamento generale durante il periodo di studio rispetto al placebo tra i trattamenti attivi; e 3) il cambiamento rispetto al basale del tasso di utilizzo di salbutamolo (inalazioni/giorno) dopo 12 settimane di trattamento ed il cambiamento generale durante il periodo di studio rispetto al placebo tra i trattamenti attivi.

Questo studio riporta i dati riguardanti l'effetto di doxofillina 400 mg, teofillina 250 mg e placebo nei pazienti asmatici. L'analisi dell'effetto di doxofillina 200 mg è in corso di valutazione di non inferiorità rispetto alla teofillina 250 mg e verrà riportata in una pubblicazione successiva.

I pazienti hanno usato dei diari per registrare la data

Tabella I. Diagramma del disegno dello studio riportante le tempistiche in cui i pazienti sono stati visitati e sottoposti a spirometria.

Visita →	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Settimana di studio →	0	1	3	5	7	9	11	13	14
• Segni vitali, peso, breve visita clinica	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Anamnesi	X								
• Visita clinica completa	X							X	
• Elettrocardiogramma	X							X	
• Esami ematochimici e urinanalisi	X		X					X	
• Teofillinemia			X						
• Spirometria									
0 h	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2 h		X	X	X	X	X	X	X	
8 h					X		X		
• Revisione del diario riportante gli eventi asmatici e l'uso del salbutamolo al bisogno	X	X	X	X	X	X	X	X	X
• Dispensazione dei trattamenti	X	X	X	X	X	X	X	X	



e l'ora di assunzione di ciascuna dose di farmaco, data e ora degli eventi asmatici, data e ora dell'uso di salbutamolo e data e ora di eventuali eventi avversi.

Valutazione della sicurezza e abbandono dello studio

Tutti gli eventi avversi clinicamente rilevanti sono stati registrati e classificati come lievi, moderati o gravi. Le correlazioni con i trattamenti attivi sono state classificate come segue: 1) non correlato; 2) possibilmente correlato; 3) sicuramente correlato; o 4) sconosciuto. Per ciascun evento sono stati registrati la durata dei sintomi e l'intervento intrapreso (nessuno, riduzione della dose o interruzione del trattamento). I soggetti sono stati esclusi dalla terapia o dalla valutazione per: 1) mancata aderenza al trattamento; 2) persistenti eventi avversi correlati al farmaco con la volontà del paziente di sospendere il trattamento; 3) livelli sierici di teofillina superiori a 20 µg/mL o 4) elevate concentrazioni di doxofillina (> 2 deviazioni standard al di sopra della media) in presenza di eventi avversi correlati al farmaco.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media ± Errore Standard della Media (ESM). L'analisi statistica ha confrontato il VEMS misurato mediante spirometria ottenuta al basale (immediatamente prima dell'inizio del trattamento in doppio cieco) con i risultati ottenuti 2 ore dopo la somministrazione dei trattamenti (al picco, VEMS 2 ore post-dose) ad ogni visita durante il trattamento in doppio cieco. La variabile derivata è stata la variazione percentuale tra queste due valutazioni. I cambiamenti assoluti sono stati calcolati per il tasso di eventi asmatici (numero totale di eventi divisi

per il numero totale di giorni di trattamento) e il tasso di utilizzo di salbutamolo (numero totale di inalazioni diviso il numero totale di giorni di trattamento). I valori di base per queste ultime due variabili sono stati ottenuti dai diari durante la fase di assunzione del placebo nel periodo di inserimento nello studio. L'analisi di sicurezza è stata eseguita calcolando il rischio di eventi avversi rispetto al placebo e i dati sono stati riportati come Rapporto di Rischio (RR) e Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%). L'analisi delle variazioni rispetto al basale è stata eseguita utilizzando il t-test, mentre l'analisi a due vie della varianza (ANOVA) è stata utilizzata per valutare la differenza tra i trattamenti durante il periodo di studio. Tutte le differenze sono state considerate significative per $p < 0,05$. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il software Prism 5 (GraphPad Software Inc, CA, USA) ed il software OpenEpi².

Popolazione di studio

Trecentonovantanove pazienti sono stati sottoposti a *screening* e sono entrati nel *wash-out* con placebo. Cinquantatre pazienti non sono entrati nel trattamento in doppio cieco perché non hanno soddisfatto tutti i criteri di selezione. Un totale di 346 pazienti è stato arruolato e randomizzato. Dei pazienti randomizzati, 88 hanno ricevuto doxofillina 400 mg, 86 sono stati trattati con teofillina 250 mg e 89 sono stati trattati con placebo durante un periodo di trattamento di 12 settimane (Figura 1). Ottantatre pazienti hanno ricevuto doxofillina 200 mg, i cui dati non sono riportati in questo studio.

I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche basali erano simili senza differenze significative ($p > 0,05$) tra i gruppi di trattamento, come riportato nella Tabella I.

Profilo di sicurezza

La teofillina 250 mg ha aumentato significativamente il rischio di nausea (RR 2,00 IC 95% 1,09-3,63, $p < 0,001$), nervosismo (RR 4,82 IC 95% 1,44-16,22, $p < 0,001$) e insonnia (RR 14,49 IC 95% 1,95-107,81, $p < 0,001$) rispetto al placebo.

Sono stati registrati un evento avverso grave nel gruppo doxofillina (attacco d'asma), un evento avverso grave nel gruppo teofillina (grave riacutizzazione di asma) e un evento avverso grave nel gruppo placebo (discopatia degenerativa). Tra questi eventi avversi, solo la riacutizzazione grave di asma nel gruppo teofillina è stata classificata dallo sperimentatore come potenzialmente correlata al farmaco in studio, mentre gli altri eventi avversi sono stati classificati come non correlati con il trattamento.

Nessun soggetto è deceduto durante lo studio o entro 30 giorni dal termine dello studio.

Sponsor

Questo studio è stato finanziato da ABC Farmaceutici, Torino, Italia e da Roberts, Inc, Eatontown, NJ, USA. Gli sponsor non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati o nella stesura del report finale.

Bibliografia

- ¹ *Impact of DOxofylline compaRed to THEOphylline in asthma: the DOROTHEO 1 study.* Link: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN65297911>.
- ² Sullivan KM, Dean A, Soe MM. *OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health.* Public Health Rep 2009;124:471-4.



AIPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

Sede Legale | Via A. Da Recanate, 2 | MILANO 20124 | C.F. 04425680727 | P. IVA 12378920156 | Tel. 02/36590350 | Fax 02/67382337
Provider ECM Accreditato 5079 | www.aiponet.it - www.aipoint.it - direzione@aiponet.it

ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI

Sede Legale in Via A. Da Recanate, 2 – 20124 Milano
Codice Fiscale 04425680727

AVVISO DI CONVOCAZIONE ASSEMBLEA STRAORDINARIA

Si rende noto ai Soci che è convocata l'Assemblea Straordinaria per il giorno 13 Novembre alle ore 8.00 presso la Sede AIPO in Milano, Via A. Da Recanate, 2 in prima convocazione ed occorrendo in seconda convocazione per il giorno **14 Novembre 2019 dalle ore 18.30 in Firenze – Fortezza da Basso "Teatro Lorenese"**, Viale Filippo Strozzi 1, per discutere e deliberare sul seguente:

ORDINE DEL GIORNO

- **Approvazione riconoscimento giuridico**
- **Situazione patrimoniale Associazione**
- **Elenco Amministratori Associazione**

Possono intervenire all'Assemblea i Soci in regola con il pagamento della quota associativa.

F.to
Il Presidente
Venerino Poletti

Milano, 10 Ottobre 2019