



## **Newsletter numero 225 del 15.01.2018**

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

### Sommario

- Dalbavancina nel trattamento di infezioni Gram-positive: una esperienza nel mondo reale
- Effetti del sotagliflozin come terapia aggiuntiva all'insulina in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di uno studio clinico di fase III
- Efficacia e sicurezza degli antipsicotici atipici nel trattamento dei disturbi comportamentali in pazienti con demenza che risiedono in case di cura
- Sicurezza, efficacia e il tempo di sopravvivenza di biologici e biosimilari nel trattamento della psoriasi a placche moderata-severa
- Efficacia del fulvestrant nel trattamento del carcinoma della mammella avanzato refrattario alla terapia endocrina, in donne in post-menopausa, nella normale pratica clinica
- Meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza del trattamento ritardato con antifibrinolitici nell'emorragia acuta grave

**Dalbavancina nel trattamento di infezioni Gram-positive: una esperienza nel mondo reale**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Le infezioni da Gram-positivi sono principalmente causate da *Staphylococcus aureus*, inclusi i ceppi meticillino-resistenti (MRSA), *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. coagulasi-negativo (CoNS). Nella terapia dei ceppi resistenti ai beta-lattamici vengono normalmente utilizzati vancomicina, daptomicina e linezolid. Dalbavancina è un nuovo lipoglicopeptide simile alla vancomicina recentemente approvato da FDA e EMA per il trattamento delle infezioni acute della pelle e degli annessi cutanei (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections - ABSSSI). Dalbavancina ha proprietà farmacocinetiche peculiari e può essere somministrata 1 volta alla settimana per via endovenosa.

Negli studi clinici che hanno portato all'approvazione della dalbavancina è stata dimostrata una buona efficacia nel trattamento delle ABSSSI e un buon profilo di sicurezza ma le informazioni relative al suo utilizzo nel mondo reale (inclusa efficacia e tollerabilità) sono scarse.

Obiettivo di questo studio è di verificare efficacia e tollerabilità della dalbavancina in 29 centri spagnoli da quando il farmaco è stato approvato.

Lo studio, osservazionale e retrospettivo, è stato fatto in 29 ospedali spagnoli e riguarda pazienti trattati con dalbavancina tra l'1 gennaio 2016 e l'1 gennaio 2017. Lo studio riguarda sia i trattamenti effettuati secondo l'indicazione dell'antibiotico (ABSSSI) sia quelli effettuati off-label.

Per ciascun paziente è stata valutata la demografia, le co-morbidità, la scala McCabe (infezione rapidamente fatale, tendenzialmente fatale e non-fatale), il sito d'infezione, il ceppo patogeno, la terapia antibiotica somministrata prima o insieme alla dalbavancina, i motivi per l'utilizzo della dalbavancina, la dose (1,5 g e.v. in 30 minuti o 1 g e.v. in 30 minuti seguito da 0,5 g e.v. in 30 minuti dopo 7 giorni eventualmente ripetuto ogni 7 giorni), la durata del trattamento, gli effetti avversi, l'outcome, le ricadute, e la diminuzione potenziale dei giorni di ricovero. Dopo l'interruzione del trattamento, i pazienti sono stati seguiti per almeno ulteriori 30 giorni.

Nei 12 mesi di reclutamento, sono stati raccolti dati relativi a 69 pazienti. L'età media dei pazienti è risultata di 63 anni (range 15-90) e il 58% di questi erano maschi. Un terzo dei pazienti soffriva di diabete mellito e il 32% soffriva di patologie cardiovascolari. Circa il 50% dei pazienti aveva più di 1 co-morbidità. Diciassette pazienti (25%) hanno avuto una infezione classificabile rapidamente fatale o tendenzialmente fatale.

Il 29% dei pazienti soffriva di una infezione della protesi (prescrizione off-label), il 22% infezioni cutanea e dei tessuti molli (ABSSSI), il 17% osteomieliti (prescrizione off-label), il 12% batteriemia dipendente dalla presenza di catetere (prescrizione off-label), e il 10% endocardite (prescrizione off-label). Nel 26% dei pazienti era anche presente una batteriemia concomitante. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto la dalbavancina come indicato dall'antibiogramma, mentre 7 pazienti hanno ricevuto il farmaco su base empirica. I ceppi isolati più frequentemente sono stati CoNS (24), MRSA (16) *Staphylococcus aureus* suscettibile alla meticillina (11) e *Enterococcus* spp. (11).

Tutti i pazienti tranne 2 erano già stati trattati con altri antibiotici (2 antibiotici in media) prima di ricevere dalbavancina. Tra questi vancomicina (15%), daptomicina (30%) e linezolid (19%). Il motivo per il quale il medico curante ha iniziato ad utilizzare la dalbavancina è stato: praticità della somministrazione (74%), fallimento dei trattamenti precedenti (30%), resistenza agli antibiotici precedentemente usati (19%). Dieci pazienti hanno ricevuto dalbavancina perché allergici ai beta-lattamici.

Quaranta pazienti hanno ricevuto 1 g e.v. di dalbavancina seguito da 0,5 g e.v. dopo 7 e 14 giorni (12 pazienti), dopo 7, 14 e 21 giorni (5 pazienti), dopo 7, 14, 21 e 28 giorni (9 pazienti), o per più di 4 volte (14 pazienti). Diciassette pazienti hanno ricevuto una sola dose di dalbavancina (1,5 g). Altri 6 pazienti hanno ricevuto questa dose ogni 14 giorni per 42 giorni o 70 giorni. Altri 6 pazienti hanno ricevuto dosi inferiori di dalbavancina. Poco più di un terzo dei pazienti sono stati co-trattati anche con un altro antibiotico (beta-lattamici, rifampicina, fluorochinoloni e oxazolidoni).

La risposta clinica dell'84% dei pazienti trattati con dalbavancina è stata piena ("clinical success"). Tra i 15 pazienti che hanno ricevuto dalbavancina per l'indicazione approvata

(ABSSSI) l'80% ha avuto un outcome favorevole. La risposta è stata simile (89%) nei pazienti trattati off-label. In particolare, i pazienti con osteomielite hanno risposto nel 92% dei casi. Tra gli 11 pazienti che non hanno risposto erano presenti 4 con infezione protesica, 3 con ABSSSI polimicrobica, 2 con batteriemia catetere-relata, 1 con endocardite e 1 con osteomielite. Solo 2 degli 11 pazienti sono morti durante l'antibiotico-terapia: 1 con ABSSSI e 1 con batteriemia correlata alla presenza di un catetere venoso centrale.

Tra i 21 pazienti nei quali dalbavancina è stata somministrata come terapia di salvataggio, il successo clinico è stato alto (76%).

Dalbavancina è stata ben tollerata. Solo in un paziente non è stata somministrata la seconda dose a causa della presenza di sanguinamento rettale. In 10 pazienti è stato segnalato almeno 1 potenziale effetto avverso. In 2 di questi, l'evento avverso è stato severo. I più comuni effetti avversi sono stati: rash (2 pazienti), tachicardia (2) e funzione renale diminuita (2).

Per quanto riguarda l'analisi farmacoeconomica, l'uso di dalbavancina ha potenzialmente ridotto i giorni di ricovero se si considera che la terapia convenzionale deve essere effettuata in ospedale (per la presenza di un catetere venoso permanente) mentre il trattamento con dalbavancina può essere effettuato a domicilio da un infermiere. Considerando i costi di trattamento con daptomicina e quelli con dalbavancina, il trattamento con quest'ultimo farmaco ha comportato un risparmio di circa 3000 euro per paziente. Ma gli autori ritengono che il risparmio reale sia superiore dal momento che non sono stati considerati, ad esempio, le assenze dal lavoro e le complicanze potenzialmente derivanti dalla presenza di un catetere venoso permanente.

Gli autori discutono l'alto successo ottenuto prescrivendo la dalbavancina off-label in pazienti con osteomieliti e infezioni protesiche. Non vi sono dati in letteratura che dimostrano l'efficacia di dalbavancina in questo tipo di infezioni anche se Dunne et al hanno dimostrato una concentrazione adeguata di dalbavancina nelle ossa e nelle articolazioni di soggetti sani trattati con questo antibiotico [Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:1849-55].

Gli autori sostengono che non è facile attribuire con certezza alla dalbavancina gli effetti avversi osservati. Infatti, un gran numero di pazienti erano trattati contemporaneamente con un gran numero di farmaci e gravati da altre patologie.

I pazienti che hanno ricevuto un co-trattamento con dalbavancina e altri antibiotici hanno avuto un outcome peggiore di quelli trattati solo con dalbavancina. Questo è probabilmente dovuto al fatto che i pazienti più gravi hanno ricevuto un trattamento antibiotico in associazione. Dunque, gli effetti dell'associazione di dalbavancina con altri antibiotici deve essere valutato ulteriormente.

Limiti importanti dello studio sono: il piccolo numero di pazienti, la mancanza di un follow-up di lungo termine per un certo numero di pazienti e la disomogeneità dei criteri usati per decidere se e quando il paziente doveva essere trattato con dalbavancina.

Lo studio suggerisce che dalbavancina è un antibiotico efficace e sicuro nel trattamento delle infezioni batteriche severe che richiedono un trattamento antibiotico a lungo termine. Lo studio potrebbe fornire un punto di partenza per effettuare altri studi su nuove indicazioni di questo antibiotico.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio non è stato sovvenzionato.

**Parole chiave:** gruppo di studio DALBUSE, dalbavancina, studio nel mondo reale

#### Riferimenti bibliografici

Bouza E et al. Dalbavancin in the treatment of different Gram-positive infections: a real-life experience. Int J Antimicrobial Agents (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.008>.

**Effetti del sotagliflozin come terapia aggiuntiva all'insulina in pazienti con diabete di tipo 1: risultati di uno studio clinico di fase III**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'incidenza del diabete di tipo 1, di cui sono attualmente affetti 29 milioni di persone al mondo, è in continua crescita. Il trattamento farmacologico ideale per tale patologia dovrebbe garantire livelli di emoglobina glicata inferiori al 7,0% senza indurre aumenti di peso corporeo o rischio di ipoglicemia e chetoacidosi diabetica. Sotagliflozin è un nuovo inibitore orale del co-trasportatore sodio-glucosio 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2): l'inibizione del SGLT1 riduce l'assorbimento di glucosio a livello prossimale dell'intestino, con ritardo dell'iperglicemia post-prandiale, mentre l'inibizione del SGLT2 riduce il riassorbimento di glucosio a livello renale. Studi di fase II hanno dimostrato che sotagliflozin migliora il controllo glicemico e riduce il peso corporeo nei pazienti con diabete di tipo 1 e 2; abbassa, inoltre, i livelli glicemici, pur riducendo la dose in bolo di insulina nei pazienti con diabete di tipo 1.

Sono riportati di seguito i risultati dello studio inTandem3 di fase III, che ha valutato gli effetti del sotagliflozin in confronto al placebo in termini di controllo glicemico e insorgenza di ipoglicemia severa e chetoacidosi diabetica in pazienti affetti da diabete di tipo 1 in trattamento con usuale terapia insulinica.

Lo studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, è stato condotto in 133 sedi di 19 Paesi. Dopo un periodo *run-in* di due settimane in singolo cieco durante il quale tutti i pazienti ricevevano placebo, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 sotagliflozin (400 mg al giorno) o placebo per 24 settimane. L'efficacia e la sicurezza sono state valutate in tempi pre-specificati e una valutazione finale del profilo di sicurezza è stata effettuata 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco somministrata. Uomini e donne non gravide con età maggiore di 18 anni, che avevano avuto diagnosi di diabete di tipo 1 da almeno 1 anno, erano eleggibili allo studio se rientravano nei seguenti criteri di inclusione: trattamento con insulina ad una dose basale stabile da almeno due settimane prima dello *screening*, livelli di emoglobina glicata compresi tra 7,0%-11,0% e indice di massa corporea (BMI) di almeno 18,5. I criteri di esclusione erano: ipoglicemia severa o chetoacidosi diabetica durante il mese precedente, due o più episodi di chetoacidosi diabetica durante i precedenti 6 mesi e velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 45 mL al minuto per 1,73 m<sup>2</sup> di area di superficie corporea. Nel gruppo sotagliflozin, i pazienti ricevevano una dose da 400 mg o due dosi da 200 mg di sotagliflozin, una volta al giorno prima del pasto principale. Nel gruppo placebo, i pazienti assumevano due compresse di placebo alla stessa maniera. I pazienti continuavano la loro terapia usuale con insulina, ad eccezione del giorno in cui ricevevano la prima dose del farmaco in studio, in cui assumevano una dose ridotta del 30% di insulina. Dopo la randomizzazione, gli sperimentatori non erano informati sui risultati degli esami laboratoristici (livelli ematici di emoglobina glicata, livelli di glicemia a digiuno e urinaria) e, dalla 16<sup>a</sup> settimana fino alla fine dello studio, solo se l'emoglobina glicata era superiore all'11,0%, venivano informati per poter intervenire sulla terapia.

L'endpoint primario era il mantenimento di livelli di emoglobina glicata inferiore al 7,0% alla 24<sup>a</sup> settimana senza episodi di ipoglicemia severa o chetoacidosi diabetica dopo la randomizzazione. Gli endpoint secondari pre-specificati erano la variazione dal basale alla 24<sup>a</sup> settimana dell'emoglobina glicata e la dose media giornaliera di bolo di insulina (basata sulle dosi somministrate durante i 3-5 giorni prima della visita di follow-up) e la variazione dal basale alla 16<sup>a</sup> settimana della pressione sistolica tra i pazienti con valori di 130 mmHg o maggiori al basale. L'ipoglicemia severa era definita come un evento ipoglicemico che richiedeva l'assistenza di un'altra persona o che determinava perdita di coscienza o convulsioni, indipendentemente dai livelli glicemici del paziente. La diagnosi di chetoacidosi diabetica era basata sulla presenza di acidosi metabolica con gap anionico correlata alla produzione eccessiva di chetoni senza una causa alternativa. Le informazioni relative ai dati laboratoristici, clinici e di eventuali eventi avversi erano raccolte ad ogni visita e dopo 30 giorni dall'ultima dose somministrata del farmaco in studio.

Per l'analisi statistica è stata considerata la popolazione *intention-to-treat*, che includeva tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione e che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. E' stata valutata la superiorità del sotagliflozin (400 mg/die) verso placebo

relativamente all'endpoint primario ed è stata stimata una grandezza del campione di 700 pazienti per gruppo con una potenza dello studio del 90%, assumendo che il 50% dei partecipanti avrebbero raggiunto l'endpoint primario. Tale grandezza del campione permetteva di stimare le differenze tra i gruppi in termini di ipoglicemia severa.

Da ottobre 2015 a settembre 2016, sono stati sottoposti a randomizzazione 1405 pazienti; lo studio è stato completato ad aprile 2017. Un totale di 1402 pazienti (966 nel gruppo sotagliflozin e 703 nel gruppo placebo) hanno ricevuto almeno una dose del trattamento assegnato e sono stati inclusi nella popolazione *intention-to-treat* modificata. Una percentuale significativamente più alta di pazienti nel gruppo sotagliflozin che nel gruppo placebo ha raggiunto l'endpoint primario relativo a valori di emoglobina glicata <7,0% alla 24<sup>a</sup> settimana e senza episodi di ipoglicemia severa o chetoacidosi diabetica (200 di 699 [28,6%] vs. 107 di 703 [15,2%]). La differenza tra i gruppi era del 13,4 punti percentuali (IC 95%:9,0-17,8; P<0,001).

Un numero di pazienti significativamente maggiore nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo ha aggiunto livelli di emoglobina glicata inferiori al 7,0% (207 pazienti [29,6%] vs. 111 [15,8%]). La riduzione dei livelli di emoglobina glicata dal basale alla 24<sup>a</sup> settimana era significativamente maggiore nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (differenza, -0,46 punti percentuali; P<0,001), e riduzioni maggiori si sono verificati tra i pazienti con livelli basali più elevati (compresi i livelli  $\geq 7,7\%$ ,  $> 8,5\%$  e  $> 9,0\%$ ). Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo ha raggiunto endpoints definiti in accordo a varie combinazioni dei seguenti criteri: una soglia pre-specificata per l'emoglobina glicata (cioè livelli <7,0% o una riduzione  $\geq 0,5\%$  rispetto al basale), una soglia per il peso corporeo (nessun aumento di peso o una riduzione  $>5\%$  in peso rispetto al basale) e nessun episodio di grave ipoglicemia o chetoacidosi diabetica. Livelli di emoglobina glicata inferiore al 7,0% sono stati raggiunti senza aumento di peso in 171 pazienti (24,5%) nel gruppo sotagliflozin e 51 pazienti (7,3%) nel gruppo placebo. Tra i pazienti in entrambi i gruppi che hanno raggiunto i livelli di emoglobina desiderati, meno del 2% presentava grave ipoglicemia e meno del 2% presentava chetoacidosi diabetica; tra coloro che avevano una riduzione dei livelli di emoglobina glicata di 0,5% o superiore dal basale, la percentuale di chetoacidosi diabetica era significativamente più alta nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo. La riduzione del peso corporeo rispetto al basale alla 24<sup>a</sup> settimana era significativamente maggiore nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (differenza, -2,98 kg; P<0,001). Nel gruppo sotagliflozin, le riduzioni rispetto al basale del totale medio giornaliero, del bolo e delle dosi basali di insulina erano rispettivamente -5,3 unità al giorno (-9,7%), -2,8 unità al giorno (-12,3%) e -2,6 unità al giorno (-9,9%), (P<0,001 per tutti i confronti). Tra i pazienti con pressione arteriosa sistolica di 130 mmHg o superiore al basale, la riduzione della stessa dal basale alla 16<sup>a</sup> settimana era significativamente maggiore nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (differenza, -3,5 mm Hg; P=0,002). Inoltre, nella popolazione *intention-to-treat* modificata, le riduzioni dei livelli glicemici a digiuno e della pressione sistolica e diastolica erano significativamente maggiori nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo, così come l'aumento del rapporto calcio-creatinina e glucosio-creatinina. Tuttavia, le variazioni del rapporto albumina-creatinina, i livelli ematici di creatinina e la velocità stimata di filtrazione glomerulare non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi. I risultati dell'analisi di sensibilità hanno confermato quelli ottenuti dall'analisi principale.

La percentuale di pazienti che ha avuto un episodio di ipoglicemia documentata con glicemia di 70 mg/dL o meno era simile nel gruppo sotagliflozin e nel gruppo placebo (rispettivamente 96,3% [673 su 699 pazienti] e 95,3% [670 di 703]); le corrispondenti percentuali di eventi erano 69,8 e 77,9 anno-persona. La percentuale di ipoglicemia con livelli glicemici di 55 mg/dL o al di sotto era significativamente inferiore nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (11,8 anno-persona e 15,4 anno-persona). La percentuale complessiva di eventi avversi (indipendentemente dalla causa) era simile tra il gruppo sotagliflozin e il gruppo placebo (55,1% [385 su 699 pazienti] e il 52,5% [369 di 703]). In termini di gravità, la maggior parte degli eventi avversi è stata da lieve a moderata. Eventi gastrointestinali (correlabili all'inibizione del SGLT1) e infezioni genitali di natura micotica (correlabili all'inibizione del SGLT2) erano più comuni nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo. La diarrea si è verificata in 29 pazienti (4,1%) nel gruppo sotagliflozin e in 16 (2,3%) nel gruppo placebo e ha portato alla sospensione del trattamento in 3 pazienti (0,4%) nel gruppo sotagliflozin e



nessuno nel gruppo placebo. L'infezione micotica genitale è insorta in 45 pazienti (6,4%) nel gruppo sotagliflozin e in 15 (2,1%) nel gruppo placebo, ed ha portato all'interruzione in meno dell'1% dei pazienti di ciascun gruppo. Le fratture ossee si sono verificate in 4 e 5 pazienti nei gruppi sotagliflozin e placebo e non sono state segnalate amputazioni durante lo studio.

Più pazienti nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo hanno avuto gravi eventi avversi (48 pazienti [6,9%] vs 23 [3,3%]) e allo stesso modo più pazienti nel gruppo sotagliflozin hanno abbandonato lo studio per insorgenza di eventi avversi (44 pazienti [6,3%] vs 16 [2,3%]). Si è, inoltre, verificata una morte (suicidio) nel gruppo sotagliflozin, valutata come non correlabile al farmaco sperimentale. Due eventi cardiovascolari maggiori si sono verificati nel gruppo sotagliflozin. Uno o più episodi di grave ipoglicemia si è verificato in 21 pazienti (3,0%) nel gruppo sotagliflozin e in 17 (2,4%) nel gruppo placebo. Tra i pazienti che facevano uso di infusore per insulina, uno o più episodi di grave ipoglicemia si è verificato in più pazienti nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (10 di 275 pazienti [3,6%] vs 5 su 280 [1,8%]); mentre il numero tra quelli che non usavano l'infusore di insulina era simile nei due gruppi (rispettivamente 11 di 424 pazienti [2,6%] e 12 di 423 [2,8%]). Il trattamento in studio è stato interrotto per l'insorgenza di una grave ipoglicemia in 2 pazienti nel gruppo sotagliflozin e in 1 nel gruppo placebo. Il tasso di eventi avversi correlati ad acidosi alla 24<sup>a</sup> settimana era del 8,6% nel gruppo sotagliflozin e 2,4% nel gruppo placebo.

Nello studio inTandem3 condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 1 in trattamento con insulina, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario di valori di emoglobina glicata inferiori al 7,0% alla 24<sup>a</sup> settimana senza alcun episodio di grave ipoglicemia o chetoacidosi diabetica era più alto nel gruppo in terapia aggiuntiva con sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (28,6% vs. 15,2%). Tuttavia, le percentuali di chetoacidosi diabetica e ipoglicemia erano più alte nel gruppo sotagliflozin rispetto al gruppo placebo. L'uso di sotagliflozin è stato anche associato a diminuzioni significative dell'emoglobina glicata, della glicemia a digiuno, della dose di insulina, del peso corporeo e della pressione sanguigna sistolica.

In studi di fase 2, sotagliflozin, empagliflozin e canagliflozin erano associati a significative riduzioni dei livelli di emoglobina glicata tra i pazienti con diabete di tipo 1. Lo studio di fase 3 sopra descritto ha permesso di valutare gli effetti di sotagliflozin in combinazione con la terapia insulinica in un contesto di pratica clinica. Entro la 24<sup>a</sup> settimana, la differenza tra il gruppo sotagliflozin e il gruppo placebo era dello 0,46% nella riduzione dell'emoglobina glicata rispetto al basale. L'aggiunta di sotagliflozin ai regimi di insulina già in corso ha migliorato il controllo glicemico e ha portato alla riduzione della dose totale, in bolo e basale di insulina. Una diminuzione della dose di insulina può essere un fattore di rischio per chetoacidosi diabetica. Non solo, poiché la classe degli inibitori del SGLT2 è associato a chetoacidosi diabetica, le autorità regolatorie richiedono particolare attenzione all'uso di tali farmaci con un monitoraggio più stretto per il rischio di chetoacidosi, soprattutto se in concomitanza con altre condizioni di rischio, quale l'infusione di insulina. Lo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, gli effetti a lungo termine di sotagliflozin non possono essere determinati in uno studio di 24 settimane. In secondo luogo, i dati sui livelli di emoglobina glicata erano mascherati dopo lo *screening* per rendere il disegno dello studio in linea con altri studi condotto con sotagliflozin. In terzo luogo, sono state intraprese misure per attenuare il rischio di chetoacidosi diabetica che potrebbe essere state più incisive di quelle impiegate nella normale pratica clinica. In quarto luogo, dati derivanti dal monitoraggio continuo della glicemia non sono stati analizzati in questo studio (previsto invece negli studi inTandem1 e inTandem2).

Come commentato da Nathan DM nell'**editoriale di accompagnamento**, il progresso nel trattamento del diabete di tipo 1 è stato principalmente finalizzato alla riduzione dei livelli di emoglobina glicata, migliorando la somministrazione di insulina con dispositivi come pompe con monitoraggio continuo della glicemia o mediante lo sviluppo di analoghi dell'insulina. L'aggiunta di altri farmaci all'insulina, come metformina, agonisti del recettore del *glucagon-like peptide 1* e pramlintide, non determina quasi alcun vantaggio in termini di emoglobina glicata per bilanciare i costi relativi e i potenziali eventi avversi. Ad oggi, solo pramlintide, un agente iniettabile che rallenta lo svuotamento gastrico, è stato approvato come terapia aggiuntiva per il diabete di tipo 1. Nathan DM si chiede se, nonostante i limiti nel disegno dello studio, i risultati ottenuti da Garg et al. possano essere utili per suggerire l'approvazione della

terapia aggiuntiva con sotagliflozin all'insulina. Se, come nello studio, sotagliflozin è aggiunto alla terapia insulinica, la percentuale di pazienti che raggiunge un livello di emoglobina glicata inferiore al 7% senza episodi di chetoacidosi o grave ipoglicemia sarebbe aumentata di 13 punti percentuali e i livelli di emoglobina glicata sarebbero inferiori di 0,46 punti percentuali (6%) rispetto a coloro che ricevono l'insulina da sola. Sfortunatamente, i risultati di questo studio suggeriscono che l'aumentato rischio di chetoacidosi controbilancia la maggiore probabilità di raggiungere livelli di emoglobina glicata inferiore al 7%. Vi è poco da suggerire che il rischio di chetoacidosi sarebbe mitigato nel tempo. I criteri di eleggibilità dello studio hanno portato ad una popolazione che aveva un rischio relativamente basso di chetoacidosi e grave ipoglicemia e gli sperimentatori hanno adottato misure per ridurre ulteriormente il rischio di chetoacidosi. Le informazioni cruciali necessarie per giudicare i rischi e i benefici relativi alla terapia aggiuntiva sono impossibili da ottenere da studi a breve termine.

L'ulteriore sviluppo di sistemi di somministrazione automatizzata di insulina potrebbe vanificare la necessità di terapie farmacologiche aggiuntive. I dispositivi automatici dovrebbero essere in grado di abbassare i livelli di emoglobina glicata senza indurre episodi di ipoglicemia rispetto a quelli osservati con terapie aggiuntive e che richiedono meno sforzi da parte del paziente. Qualsiasi beneficio in più derivante dalle terapie aggiuntive nel trattamento del diabete di tipo 1 deve essere attentamente soppesato rispetto ai rischi e ai costi aggiunti.

**Parole chiave:** sotagliflozin, insulina, diabete di tipo 1, emoglobina glicata, studio clinico

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato dalla Lexicon Pharmaceuticals. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

**Riferimento bibliografico:**

Garg SK, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Dec 14;377(24):2337-2348.

Editoriale: Nathan DM. Adjunctive Treatments for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Dec 14;377(24):2390-2391.

### **Efficacia e sicurezza degli antipsicotici atipici nel trattamento dei disturbi comportamentali in pazienti con demenza che risiedono in case di cura**

*A cura della dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La demenza di Alzheimer oggi colpisce oltre il 10% delle persone con più di 60 anni ma si stima che entro il 2025 sarà tre volte superiore con un enorme impatto sul sistema sanitario che dovrà prepararsi a gestire questi pazienti. Oltre alla ben nota componente cognitiva, il quadro sintomatologico comprende anche disturbi psico-comportamentali (*Behavioral and Psychological Symptoms of dementia*, BPSD) spesso inattesi e causa di sofferenza e disagio per i malati e per i caregivers, tali da contribuire frequentemente al ricovero in istituzione dei pazienti ed incidere negativamente sulla qualità di vita di chi si prende cura di loro. Il trattamento farmacologico più usato prevede l'uso di farmaci antipsicotici atipici ma alla luce della mancanza di approvazione per il trattamento dei BPSD e dell'alto rischio di eventi avversi, la scelta di questi farmaci è molto controversa.

Obiettivo del presente studio è valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci antipsicotici atipici nel trattamento dei disturbi comportamentali e psichiatrici in pazienti con demenza che risiedono in case di cura.

Lo studio ha valutato in maniera retrospettiva i pazienti residenti in case di cura con diagnosi di demenza non correlata a trauma e con BPSD trattati con antipsicotici atipici per almeno due settimane. Dai registri sanitari del periodo Gennaio 1990-Marzo 2010 sono stati estrapolati i dati relativi a caratteristiche demografiche, diagnosi e tipo di demenza, punteggio al basale del *Mini Mental Status Exam* (MMSE), storia sociale, comorbidità, uso di antipsicotici (indicazione, durata, dose, frequenza, via di somministrazione, comparsa di efficacia e/o di evento avverso, motivo di interruzione del trattamento) e altri farmaci concomitanti, esami di laboratorio.

Ciascun paziente poteva essere sottoposto a differenti regimi terapeutici con antipsicotici e ogni trattamento poteva includere anche più di un antipsicotico.

Tutti gli eventi avversi riportati dall'inizio del trattamento sono stati attribuiti potenzialmente all'uso del farmaco, salvo altra specifica motivazione, e classificati per tipologia in eventi cardiovascolari, rischio di cadute, sintomi extrapiramidali. Le misure di efficacia includevano la valutazione del miglioramento dei sintomi quali agitazione, psicosi, iperattività, alterazione dell'umore e stato neurovegetativo a partire da due settimane dall'inizio del trattamento. Gli endpoint comprendevano comparsa di eventi avversi, tasso di interruzione del trattamento e qualsiasi effetto sulla sintomatologia psico-comportamentale.

Gli 88 pazienti inclusi nell'analisi, il 55% dei quali di sesso femminile, avevano in media 78 anni d'età e prevalentemente una diagnosi di demenza di Alzheimer (70%); la maggioranza dei pazienti (67%) soffriva di almeno 5 comorbidità al basale con un punteggio medio del MMSE > 14 (considerando il massimo punteggio uguale a 30, punteggi inferiori a 24 corrispondevano a peggioramenti dello stato cognitivo). Circa il 50% dei pazienti assumeva contemporaneamente un altro farmaco ad azione psicotropa, tra cui antidepressivi e ansiolitici; 52 pazienti assumevano memantina e 64 un inibitore delle colinesterasi. Quetiapina era l'antipsicotico più utilizzato (67%) e prevalentemente a basso dosaggio (82%, <100 mg).

I dati di efficacia disponibili per 85 trattamenti relativi a 73 pazienti evidenziavano un miglioramento degli esiti comportamentali e psichiatrici per il 61% dei trattamenti, nessuna variazione per il 20% e un peggioramento nel 19% dei casi. Non sono emerse differenze significative di efficacia in termini di durata della terapia ( $p=0,42$ ), né di dosaggio ( $p=0,98$ ), età dei pazienti ( $p=0,15$ ), numero di comorbidità ( $p=0,72$ ), né numero di farmaci psicotropi ( $p=0,72$ ). Le analisi di efficacia relativamente a quetiapina evidenziavano che la maggior parte dei pazienti trattati per un periodo superiore a 6 mesi presentavano un miglioramento della sintomatologia psico-comportamentale.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, sono stati riportati eventi avversi dal 57% dei pazienti, tra i quali il 6% ha interrotto il trattamento. Tra i più comuni, sono stati segnalati eventi a carico del metabolismo, cadute, sindromi extrapiramidali e decessi. Dall'analisi univariata è emerso un aumento del rischio di eventi avversi associato alla durata (OR = 1,08 per ogni aumento di 90 giorni della durata della terapia,  $p=0,03$ ), ma non al dosaggio del trattamento ( $p=0,83$ ). Risultati analoghi sono emersi dall'analisi multivariata, ovvero un 12% in più di probabilità di comparsa di eventi avversi per ogni 90 giorni in più di trattamento con antipsicotici atipici (OR 1,12 corretto per età, dosaggio, numero di comorbidità e numero di farmaci psicotropi; IC 95% 1,02-1,23;  $p=0,01$ ). Relativamente al tempo di insorgenza degli eventi avversi, non è emerso alcun trend in aumento per trattamenti di quetiapina a dosi basse di durata superiore a 6 mesi.

In conclusione, l'uso di antipsicotici atipici per il trattamento dei disturbi psico-comportamentali in pazienti con demenza migliora la sintomatologia a fronte di un aumento di insorgenza di eventi avversi. Lo studio, pertanto, supporta le attuali raccomandazioni americane di riservare il trattamento a pazienti per i quali i benefici sono di gran lunga più importati dei potenziali rischi, ma almeno di limitarne la durata.

I risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni intrinseche alla tipologia retrospettiva dello studio, all'esigua numerosità campionaria, alla mancanza di valutazione del nesso di causalità tra evento avverso e farmaco e, soprattutto, all'assenza di un gruppo di controllo che non ha permesso di quantificare l'impatto e la gravità degli eventi avversi.

**Parole chiave:** antipsicotici atipici, BPSD, demenza

#### Riferimento bibliografico

Sturm AS. Et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotics for behavioral symptoms of dementia among patients residing in long-term care. International Journal of Clinical Pharmacy <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0555-y>.



**Sicurezza, efficacia e il tempo di sopravvivenza di biologici e biosimilari nel trattamento della psoriasi a placche moderata-severa***A cura del Dott. Luca Gallelli*

Negli ultimi due decenni, lo sviluppo di agenti biologici ha avuto un profondo impatto sulla gestione della psoriasi a placche da moderata a grave e di altre malattie infiammatorie come l'artrite psoriasica (PsA).

In Danimarca sono disponibili i seguenti prodotti biologici per il trattamento della psoriasi da moderata a grave: due anticorpi monoclonali e una proteina di fusione, con attività anti-TNF- $\alpha$ , adalimumab (Humira, AbbVie), infliximab (Remicade, MSD, Remsima, Orion Pharma e Inflectra, Hospira Nordic), etanercept (Enbrel, Pfizer e Benepali, Biogen), un anticorpo monoclonale umano, ustekinumab (Stelara, Janssen), inibitore dell'IL-12/23 e due anticorpi monoclonali diretti contro IL-17A, secukinumab (Cosentyx, Novartis) e ixekizumab (Taltz, Eli Lilly). Per etanercept e infliximab, Benepali e Remsima e Inflectra sono versioni biosimilari di Enbrel e Remicade. Nel maggio 2015, in Danimarca è stata effettuata una politica nazionale in cui si afferma che i pazienti già in trattamento con uno dei farmaci sopra citati devono essere trattati con i rispettivi biosimilari.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la sicurezza, l'efficacia e il tempo alla sospensione della terapia (*drug survival*) in una coorte nazionale di pazienti danesi con psoriasi trattati con adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab e ustekinumab. Lo studio ha, altresì, effettuato un confronto tra gli originator e i rispettivi biosimilari (Enbrel con Benepali, Remicade con Remsima).

Il registro DERMBIO contiene dati su tutti i pazienti danesi con psoriasi a placche da moderata a severa trattati con farmaci biologici. Sono stati esaminati tutti i pazienti trattati tra il 1° gennaio 2007 e il 31 marzo 2017. Sono state utilizzate le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e la regressione di Cox per esaminare i modelli di *drug survival*. Sono stati inclusi i pazienti trattati almeno da 1 mese con adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab o ustekinumab. Sono stati esclusi i pazienti trattati con questi farmaci come parte di una sperimentazione clinica. Lo studio ha valutato, in qualità di end-point primario, l'efficacia, la sicurezza e il tempo alla sospensione dei farmaci biologici. È stato, inoltre, effettuato un confronto tra i farmaci biologici e i corrispettivi biosimilari.

Nello studio sono stati presi in considerazione tre criteri: il PASI (Psoriasis Area Severity Index), un indice creato per valutare la gravità delle lesioni psoriasiche e la loro estensione; il DLQI (Dermatology Life Quality Index), che misura l'impatto della malattia sulla qualità di vita e il EQ-D5, che analizza la qualità di vita in relazione allo stato di salute generale.

Sono state inclusi in totale 3.495 serie di trattamento (2.161 pazienti) (adalimumab n = 1332, etanercept n = 579, infliximab n = 333, ustekinumab n = 1055 e secukinumab n = 196). Secukinumab ha avuto il più alto numero di rispondenti in termini di PASI100, ma anche la più bassa *drug survival* tra tutti i farmaci biologici, mentre l'ustekinumab ha avuto la più alta *drug survival*. Non ci sono state differenze significative nel rischio di interruzione tra biologico e rispettivo biosimilare di infliximab o etanercept. Il trattamento con dosaggi più alti di quelli approvati è stato frequente per tutti i farmaci ad eccezione di adalimumab e secukinumab.

Durante il trattamento con adalimumab, etanercept, infliximab e ustekinumab, gli eventi avversi erano paragonabili a quanto osservato nel corso di studi osservazionali precedentemente pubblicati. Il più alto tasso di infezioni si è verificato con secukinumab (tasso di incidenza 19,1 per 100 anni/persona). Quattro casi di eventi cardiovascolari sono stati riportati durante il trattamento con secukinumab (2% delle serie di trattamento), con un tasso di incidenza più elevato (3,1 per 100 anni/persona) rispetto agli altri biologici (0,1-0,5 per 100 anni/persona).

Il trattamento con secukinumab si è associato alla più alta percentuale di pazienti che hanno raggiunto una PASI inferiore a 2 o 1 tra i pazienti bio-naïve, mentre le più alte percentuali per i pazienti non naïve sono state osservate con adalimumab. Usando ustekinumab come riferimento, le analisi corrette hanno mostrato un più alto raggiungimento di queste risposte con secukinumab nei pazienti bio-naïve, ma non in soggetti non naïve.

In conclusione, dai dati presentati emerge che ustekinumab è stato associato alla più alta *drug survival* e secukinumab alla più bassa, sebbene la maggior parte dei pazienti trattati con secukinumab non fosse naïve. Il passaggio dall'originator al biosimilare non ha avuto un impatto significativo sulla *drug survival* e i profili di sicurezza sono risultati comparabili. Sono necessari ulteriori studi al fine di valutare la sicurezza a lungo termine dei farmaci biologici (originator e biosimilari) impiegati per la psoriasi.

**Parole chiave:** biologici, biosimilari, psoriasi, *drug survival*, TNF, interleuchina, registro DERMBIO.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici**

Egeberg al. Safety, efficacy, and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2017.

**Efficacia del fulvestrant nel trattamento del carcinoma della mammella avanzato refrattario alla terapia endocrina, in donne in post-menopausa, nella normale pratica clinica**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il cancro della mammella è uno dei tumori femminili più frequenti ed è la principale causa di morte tra le donne nel mondo. Sebbene dal 1990 si registri una diminuzione del numero di casi nei Paesi sviluppati grazie alla prevenzione ed al miglioramento della terapia farmacologica, per molte pazienti la diagnosi avviene in una fase già avanzata o sviluppano metastasi successivamente. Il carcinoma della mammella positivo al recettore per gli ormoni (HR-positivo) (sia al recettore per gli estrogeni [ER]-positivo o al recettore per il progesterone [PgR]-positivo) è la forma più comune, con un rischio minore di mortalità se paragonato al carcinoma HR-negativo. Sebbene la terapia con i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni, come il tamoxifene e con gli inibitori dell'aromatasi non steroidei (AIs), si sia dimostrata efficace nel trattamento del carcinoma della mammella metastatico HR-positivo, i tumori possono divenire refrattari manifestando, successivamente, progressione della malattia (DP). Il fulvestrant è un antagonista ER che provoca una degradazione selettiva del recettore ER, oltre ad un'attività antiproliferativa ed alla capacità di indurre apoptosi delle cellule tumorali. Studi clinici di fase III hanno dimostrato che la somministrazione di fulvestrant, una volta al mese alla dose di 250 mg, presenta un'efficacia simile ed una sicurezza accettabile, paragonato all'anastrozolo nelle donne in post-menopausa che presentavano DP dopo terapia anti-estrogenica. Il fulvestrant si dimostrava efficace come il tamoxifene quando somministrato come terapia di prima linea per il trattamento del carcinoma metastatico della mammella (MBC). Inoltre il fulvestrant 500 mg (somministrato ogni 28 giorni oltre ad una somministrazione addizionale al giorno 14 del primo mese) è diventato la terapia di prima scelta per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella ER-positivo, localmente avanzato o con MBC recidivante, o dopo terapia adiuvante anti-estrogenica, o con DP durante terapia con anti-estrogeni.

Scopo di questo articolo è stato quello di descrivere l'efficacia del fulvestrant 500 mg, nella pratica clinica, nel trattamento di donne in post-menopausa con carcinoma della mammella (ER)-positivo ad uno stadio avanzato/metastatico, che mostravano progressione della malattia dopo aver ricevuto terapia anti-estrogenica.

Questo studio retrospettivo, osservazionale è stato condotto presso l'Ospedale Universitario di San Cecilio (Spagna). Erano eleggibili donne in post-menopausa con carcinoma della mammella localmente avanzato/metastatico ER-positivo che avevano ricevuto terapia con fulvestrant 500 mg (ogni 28 giorni più una dose addizionale somministrata al giorno 14 del primo mese) tra gennaio 2010–giugno 2012, dopo progressione che si era manifestata dopo una precedente terapia anti-estrogenica. L'obiettivo primario è stato quello di definire l'efficacia

di fulvestrant 500 mg in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS). Obiettivi secondari includevano la valutazione della sopravvivenza globale (OS), il grado di beneficio clinico (CBR), e la durata del beneficio clinico (DoCB). La PFS il CBR erano valutati sia per la popolazione globale dello studio che per i sottogruppi di pazienti suddivise sulla base del tipo istologico (duttale vs. lobulare), ER-positivo/stato del PgR (ER-positivo/PgR-positivo vs. ER-positivo/PgR-negativo), espressione di p53 (positivo vs. negativo) e Ki67 (alto [ $\pm 20\%$ ] vs. basso), stato dell' recettore2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2) (positivo [+++ mediante immunoistochimica o FISH] vs. negativo), punteggio ECOG (0-1 vs. 2-3), coinvolgimento viscerale (si vs. no), trattamento endocrino precedente (AI, tamoxifene, AI piu tamoxifene), tipo di trattamento precedente (monoterapia vs. entrambi), numero di precedenti AIs (0, 1, 2,  $\geq 3$ ), numero della linea di terapia con fulvestrant per la malattia metastatica (prima, seconda, terza, quarta e successive), e raggiungimento del beneficio clinico (CB) (si vs. no). L'incidenza degli eventi avversi (AE) veniva registrata durante tutto lo studio. La risposta al trattamento era valutata in base al "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Criteria (RECIST) v1.1". Era definita risposta completa (CR) la scomparsa di tutte le lesioni target, mentre la risposta parziale (PR) era definita come la diminuzione  $\geq 30\%$  nella somma del diametro maggiore delle lesioni target. Un totale di 263 donne erano incluse nello studio (l'età mediana era di 65.8 anni). Tutte le pazienti ricevevano terapia endocrina nel gruppo dell'adiuvante prima di iniziare il fulvestrant. Ad un valore mediano di follow-up pari a 21.5 (15.0-28.6) mesi, il fulvestrant era somministrato come prima linea nel 22.6% dei pazienti, come seconda linea nel 32.2%, come terza linea nel 19.9%, e come quarta linea e successive nel 25.3%. La mediana globale dei cicli di fulvestrant era pari a 10 (5.0-19.0) che variavano in base alla linea di impiego del fulvestrant: prima linea, 13 (5-20); seconda linea, 10.5 (6-19); terza linea, 10 (5-20); quarta linea e successive, 8.5 (5-14). Dopo DP, 49 pazienti (19.4%) continuavano con fulvestrant mentre le rimanenti 203 (80.6%) cambiavano terapia. Ottanta pazienti (30.4%; 95% CI 24.9-36.4%) erano morte al tempo dell'analisi (78 a causa della progressione della malattia, una a causa della sepsi e due per insufficienza respiratoria). Dopo una mediana di follow-up di 21.5 mesi, i valori mediani di PFS e di OS erano pari a 10.6 e 43.2 mesi, rispettivamente. La PFS in base alla linea di impiego del fulvestrant era pari a 11.5 mesi per la prima linea, 10.6 mesi per la seconda linea, 9.9 mesi per la terza linea e 8.5 mesi per la quarta linea e successive ( $p = 0.0245$ ). La PFS nelle pazienti con coinvolgimento viscerale era pari a 10 mesi contro i 10.6 mesi nelle pazienti senza coinvolgimento viscerale ( $p = 0.6604$ ). La PFS era pari a 9.6 mesi nelle pazienti con un valore elevato di Ki67 vs 10 mesi delle pazienti con un basso valore di Ki67 ( $p = 0.7224$ ). La PFS era pari a 10.2 mesi nelle pazienti con HER2positivo vs i 10.3 mesi che si registravano nelle pazienti con HER2 negativo ( $p = 0.6809$ ). Il CBR era pari al 56.5% e la DoCB era pari a 18.4 mesi. Novantatre pazienti (35.4%) manifestavano almeno una reazione avversa correlata al fulvestrant. Solo due pazienti (0.8%) dovevano interrompere il trattamento a causa di seri AE: tosse/edema faringeo ( $n = 1$ ) e astenia ( $n = 1$ ). Gli eventi avversi più frequenti erano dolore al sito di iniezione (10.3%) e dolori muscolo-scheletrici (7.6%).

**Conclusione:** Questo studio retrospettivo, osservazionale condotto su donne in post-menopausa con carcinoma della mammella localmente avanzato/metastatico ER-positivo ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza, nella pratica clinica, di Fulvestrant 500 mg (PFS, 10.6 mesi; CBR, 56.5%) in accordo con studi clinici precedenti.

**Riferimento bibliografico:** Efficacy of fulvestrant in the treatment of postmenopausal women with endocrine-resistant advanced breast cancer in routine clinical practice

**Authors:** I. Blancas, M. Fontanillas, V. Conde, J. Lao, E. Martinez, M.J. Sotelo, A. Jaen, J.L. Bayo, F. Carabantes, J.J. Illarramendi, M.M. Gordon, J. Cruz, A. Garcia-Palomo, C. Mendiola, E. Perez-Ruiz, J. S. Bofill, J. M. Baena-Canada, N. M. Janez, G. Esquerdo, M. Ruiz-Borrego. Clin Transl Oncol, 2017, <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1797-9>.

**Conflitto di interessi:** JMBC è stato consulente per l'AstraZeneca; IB, JSB e MRB (coordinatori dello studio) hanno ricevuto compensi dall'AstraZeneca. Nessuno degli altri autori ha dichiarato conflitto d'interessi.

**Meta-analisi sull'efficacia e la sicurezza del trattamento ritardato con antifibrinolitici nell'emorragia acuta grave***A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Il sanguinamento acuto grave è una delle principali cause di morte. L'emorragia extracranica traumatica, spesso conseguente ad incidenti stradali o violenze, è responsabile di oltre due milioni di morti ogni anno. L'emorragia intracranica traumatica e/o spontanea sono cause comuni di morte e disabilità. La presenza di una grave emorragia post-chirurgica predice fortemente gli esiti avversi dei pazienti operati ed è associata ad un aumento delle probabilità di morte di circa otto volte. Migliaia di pazienti sono ricoverati in ospedale con sanguinamento gastrointestinale ogni anno nel Regno Unito, con tassi di fatalità di circa il 3-10% dei casi in base alla sede dell'emorragia. Inoltre, l'emorragia post-parto è la causa di circa 100'000 morti materne per anno, principalmente nei paesi meno sviluppati.

I farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico, acido aminocaproico, aprotinina e acido amminometilbenzoico) riducono il sanguinamento inibendo la rottura dei coaguli di fibrina. L'utilizzo di antifibrinolitici riduce il sanguinamento chirurgico e la necessità di trasfusioni di circa un terzo, indipendentemente dal sito chirurgico. La somministrazione di acido tranexamico entro 3 ore dall'esordio del sanguinamento riduce le morti per sanguinamento in pazienti con trauma o emorragia post-parto.

Il seguente studio ha cercato di quantificare l'effetto del ritardo del trattamento sull'efficacia degli antifibrinolitici nel sanguinamento acuto grave, analizzando i dati dei singoli pazienti trattati in studi randomizzati controllati verso placebo.

Gli autori hanno effettuato una meta-analisi includendo i dati di pazienti arruolati in studi randomizzati controllati con placebo condotti con più di 1'000 pazienti, valutando gli effetti degli antifibrinolitici nel sanguinamento acuto grave. Sono stati considerati gli studi condotti tra il 1° gennaio 1946 ed il 7 aprile 2017 inclusi nel registro contenente gli studi sugli antifibrinolitici gestito dalla London School of Hygiene & Tropical Medicine Clinical Trials Unit.

Il registro comprende MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, PubMed, Popline, e la piattaforma di registrazione internazionale dei trial clinici dell'OMS. Sono stati discussi tra gli autori i motivi di inclusione e d'esclusione, e le discrepanze sono state risolte per consenso. Due revisori hanno estratto in modo indipendente i dati per ridurre al minimo il bias e ridurre il rischio di distorsione. Sono stati analizzati i dati dei singoli pazienti per le variabili di base, di esito e predittive (ritardo del trattamento con antifibrinolitici riportato nello studio CRASH2, date di randomizzazione e date di morte in CRASH2, date e tempi di randomizzazione, nascite e decessi nello studio WOMAN). Lo studio è stato registrato con il relativo protocollo di studio nel novembre 2016 (PROSPERO, numero 42016052155), senza richiedere l'approvazione del comitato di revisione etica istituzionale.

Il principale parametro per la valutazione del trattamento è stato l'assenza di morte per emorragia (cioè sopravvivenza da sanguinamento o morte per altre cause). La morte dovuta a sanguinamento è stata scelta come risultato primario per il meccanismo d'azione dei farmaci antifibrinolitici. Come parametri secondari sono stati inclusi gli eventi occlusivi vascolari fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus, embolia polmonare e trombosi venosa profonda).

Tutte le analisi sono state condotte secondo il principio "intention to treat". Per variabili continue, gli autori hanno riportato media, deviazione standard e mediana (IQR, interquartile range). Per variabili categoriche, sono stati utilizzati numeri e proporzioni. L'efficacia degli antifibrinolitici è stato poi valutata con una regressione logistica e valutando gli effetti del trattamento con odds ratio (OR) ed intervallo di confidenza (95% CI). Le analisi statistiche sono state eseguite con Stata versione 14.2.

Sono stati analizzati 3 studi conclusi e 9 in corso, in cui l'unico farmaco utilizzato come antifibrinolitico era l'acido tranexamico.

Lo studio CRASH2 ha valutato gli effetti dell'acido tranexamico sulla morte e gli eventi occlusivi vascolari in 20'211 pazienti con trauma sanguinante. Lo studio WOMAN ha valutato gli effetti dell'acido tranexamico sulla morte, l'isterectomia ed altre patologie in 20'060 donne con emorragia postpartum. Lo studio ATACAS ha valutato gli effetti dell'acido tranexamico sulla

morte e gli eventi trombotici in 4'662 pazienti sottoposti a chirurgia coronarica. Poiché tutti i pazienti nello studio ATACAS sono stati trattati 30 minuti dopo l'induzione dell'anestesia, non si è potuto valutare l'effetto del ritardo del trattamento in questo studio. Sono stati valutati i 40'138 partecipanti: 20'127 dallo studio CRASH2 e 20'011 dallo studio WOMAN (20'094 hanno ricevuto acido tranexamico e 20'044 hanno ricevuto placebo). Dei 3'558 decessi, 1'408 (40%) erano dovuti a sanguinamento, di cui 884 (63%) si sono verificati entro 12 ore dall'esordio del sanguinamento. Nello studio WOMAN, in cui erano disponibili dati, le morti per sanguinamento hanno raggiunto il picco 2-3 ore dopo l'insorgenza del sanguinamento nelle donne non trattate. Nello studio WOMAN, abbiamo escluso 109 (0,5%) pazienti con un ritardo del trattamento di oltre 24 ore (59 pazienti nel gruppo placebo e 50 nel gruppo acido tranexamico) sulla base della definizione dell'OMS di emorragia primaria postpartum. Non è stata riscontrata eterogeneità nell'effetto del trattamento tra gli studi ( $p = 0,7243$ ). L'acido tranexamico ha aumentato significativamente la sopravvivenza globale dal sanguinamento ( $OR = 1,20$ , 95% CI 1,08-1,33;  $p = 0,001$ ). Sono stati considerati utili anche trattamenti ritardati dove si è mostrato che con l'eccezione della prima ora, l'efficacia diminuiva con il ritardo del trattamento. Tra i pazienti deceduti per emorragia, coloro che hanno ricevuto un trattamento entro la prima ora erano più spesso donne ed erano più giovani con una percentuale più elevata di lesioni penetranti (per i pazienti traumatizzati). Il ritardo del trattamento sembra ridurre il beneficio del trattamento ( $p < 0,0001$ ) anche dopo aggiustamento per età e pressione arteriosa sistolica. Quando somministrato immediatamente, l'acido tranexamico ha significativamente migliorato la sopravvivenza ( $OR = 1,72$ , IC al 95% 1,42-2,10;  $p < 0,0001$ ) ma il beneficio è diminuito con un ritardo crescente in un'associazione non lineare ( $p = 0,0109$ ). Il beneficio del trattamento diminuiva del 10% per ogni 15 minuti di ritardo del trattamento. Il rischio di eventi vascolari occlusivi era maggiore nei pazienti con sanguinamento traumatico rispetto a quelli con emorragia post-parto. Non si sono verificati aumenti degli eventi occlusivi vascolari fatali con l'acido tranexamico ( $OR = 0,73$ , IC 95% 0,49-1,09;  $p = 0,1204$ ), senza eterogeneità tra gli studi ( $p = 0,5956$ ). Ci sono stati meno casi di infarto miocardico (per lo più riportati in CRASH2) con acido tranexamico ( $OR = 0,64$ , IC 95% 0,43-0,77;  $p = 0,0371$ ), ma non vi era alcuna riduzione significativa di altri eventi vascolari occlusivi. Il ritardo del trattamento non ha modificato l'effetto dell'acido tranexamico sugli eventi vascolari occlusivi, anche dopo la correzione per errata classificazione.

La morte per sanguinamento si verifica subito dopo l'inizio del sanguinamento e anche un breve ritardo nel trattamento riduce il beneficio della somministrazione di anti fibrinolitici quali l'acido tranexamico. I pazienti dovrebbero essere trattati immediatamente.

L'adattamento per età e pressione arteriosa sistolica non ha influenzato i risultati. I principali risultati della meta-analisi mostra che la maggior parte delle morti per sanguinamento si verificano il giorno dell'esordio e molti si verificano nelle prime ore. Le morti per emorragia postpartum raggiungono il picco 2-3 ore dopo il parto. L'acido tranexamico migliora la sopravvivenza, ma ritardi nel trattamento riducono il beneficio. Ogni 15 minuti di ritardo nell'iniziare il trattamento sembrano diminuire il beneficio di circa il 10%, senza alcun beneficio con ritardi superiori alle 3 ore. Lo studio ha vari punti di forza e limiti. In primo luogo, per ridurre il bias di selezione sono stati esclusi studi con meno di 1'000 pazienti. In secondo luogo, l'ora del decesso era disponibile solo per l'emorragia postpartum. Terzo, è stato valutato l'effetto del ritardo del trattamento sull'efficacia dell'acido tranexamico mediante l'uso di modelli di regressione logistica con curve polinomiali per tenere conto della non linearità dell'effetto del trattamento. Alcuni decessi attribuiti al sanguinamento potrebbero essere dovuti a coagulazione intravascolare diffusa trombotica, specialmente quelli che si verificano diverse ore dopo l'insorgenza. Riducendo il sanguinamento, l'acido tranexamico ha il potenziale per prevenire l'ipossia e l'acidosi che accompagna il sanguinamento grave, ma deve essere somministrato prima che il danno tissutale sia irreversibile.

Parole chiave:

Fibrinolitici, acido tranexamico, efficacia, sanguinamento acuto, meta-analisi.

**Conflitto di interessi:**



Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interesse rilevanti.

**Riferimenti bibliografici:**

Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I et al. (Antifibrinolytic Trials Collaboration).

Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients.

Lancet. 2017 Nov 7. pii: S0140-6736(17)32455-8. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8. [Epub ahead of print].

---

---

**SIF FARMACI IN EVIDENZA**

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

ISSN 2282-474X

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

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

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



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute,

il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. **IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.** SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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.