



Newsletter numero 249 del 15.02.2018

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

- Antibioticoterapia per il trattamento della polmonite acquisita in comunità nei neonati e bambini: revisione delle evidenze dal WHO
- Effetti a breve termine di metformina e mio-inositolo nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS): una meta-analisi di studi clinici randomizzati
- Trattamento del melanoma avanzato in una coorte nazionale di pazienti: miglioramento della sopravvivenza dopo l'approvazione di nuovi farmaci inibitori del checkpoint immunitario e nuove terapie a bersaglio
- Monoterapia con farmaci antiepilettici in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi. Una rete meta-analisi
- Utilizzo del secukinumab nella spondilite anchilosante: risultati dallo studio MEASURE 1 dopo quattro anni di trattamento
- Dapagliflozin ed esiti cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2: risultati dello studio clinico di fase III (DECLARE-TIMI 58)

Antibioticoterapia per il trattamento della polmonite acquisita in comunità nei neonati e bambini: revisione delle evidenze dal WHO*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La polmonite acquisita in comunità — *community acquired pneumonia (CAP)* — è responsabile del 15% dei decessi nei bambini di età inferiore a 5 anni ed è la più importante malattia infettiva causa di morte nei bambini nel mondo. L'infezione da pneumococco è responsabile dell'11% di tutte le morti pediatriche. Ogni anno circa un bambino ogni 500 di età inferiore a 5 anni è ricoverato in ospedale per CAP. Tuttavia, solo il 54% dei bambini sintomatici si sottopone a cure ospedaliere. La polmonite è una malattia endemica a livello mondiale ma maggiormente prevalente nell'Asia meridionale e nell'Africa subsahariana.

Gli studi eziologici sulla CAP nei bambini sono resi complicati dallo scarso rendimento dell'emocoltura e dell'esame colturale dell'espettorato, dalla scarsa frequenza di controlli tramite le tecniche di lavaggio broncoalveolare o di aspirazione polmonare, oltre che dalla stagionalità della malattia e dalla presenza concomitante di infezione virale.

I principali patogeni responsabili della CAP sono: *Streptococcus pneumoniae*, frequentemente identificato nel carriage asintomatico rinofaringeo, pertanto facilmente trasmissibile soprattutto negli asili-nido, a cui si attribuiscono circa un terzo delle polmoniti conclamate radiograficamente nei bambini di età inferiore a 2 anni; *Haemophilus influenzae tipo b (Hib)*, la cui pericolosità varia tra regioni e a seconda della copertura vaccinale; *Mycoplasma pneumoniae*, atipico per decorso, referto radiografico e trattamento; *Staphylococcus aureus*, meno comune ma più pericoloso, soprattutto se successivo ad un'influenza. Un terzo di casi di CAP è rappresentato da infezione mista di batteri e virus, tra i quali il virus respiratorio sinciziale, della parainfluenza e dell'influenza.

Linee guida attuali dell'OMS

Nel 2014 è stata pubblicata la versione aggiornata delle linee guida dell'OMS sulla classificazione e il trattamento della polmonite nei bambini al fine di semplificare la gestione della malattia nel setting domiciliare, ridurre il numero di ricoveri ospedalieri e migliorare la prognosi. In termini di gravità, la polmonite è stata riclassificata come: 'molto grave' in presenza di tosse e difficoltà respiratoria qualora sussistano anche altri sintomi tra cianosi, difficoltà ad alimentarsi, vomito, convulsioni, letargia, alterazioni dello stato di coscienza e grave distress respiratorio; 'grave' in presenza, oltre a tosse e difficoltà respiratoria, di almeno uno dei seguenti sintomi, rientramenti del torace, congestione nasale, russare, e senza segni di polmonite molto grave, soprattutto nella primissima infanzia (età inferiore a 2 mesi); 'non grave' quando tosse e difficoltà respiratoria sono accompagnati solo da tachipnea (frequenza respiratoria superiore a 50 atti al minuto nei bambini di età compresa tra 2 e 11 mesi, e a 40 atti in quelli più grandi, tra 1 e 3 anni), dopo esclusione di segni tipici della polmonite grave e molto grave, soprattutto tra i bambini di almeno 2 mesi. Relativamente al trattamento, le linee guida raccomandano terapia domiciliare con amoxicillina per uso orale in caso di polmonite con tachipnea o rientramenti del torace, e terapia ospedaliera con antibiotici per via iniettiva in caso di polmonite grave.

È stata condotta una revisione sistematica delle evidenze più recenti sull'uso empirico di antibiotici nel trattamento della polmonite acquisita in comunità nei neonati e nei bambini, con focus sugli studi pubblicati dopo l'aggiornamento delle linee guida dell'OMS (2014).

Dalla ricerca eseguita su *MEDLINE*, *Cochrane Database for Systematic Reviews* e *ClinicalTrials.gov*, sono stati selezionati gli studi clinici, controllati o meno, e le revisioni, sistematiche e no, pubblicati nel periodo Gennaio 2013-Novembre 2016, condotti sui bambini (di età 0-18 anni) con CAP.

Studi clinici on going

Di seguito sono descritti brevemente dieci studi clinici registrati su *ClinicalTrials.gov* e ancora in corso al momento dell'estrazione dei dati.

- Studio di farmacocinetica (NCT02775968), iniziato nell'Agosto 2016 (data di termine prevista: Ottobre 2022) su una popolazione di 750 bambini cinesi ricoverati al *Beijing*

Children's Hospital con l'obiettivo di valutare *effectiveness* e sicurezza del trattamento con cefalosporine e macrolidi nel trattamento della CAP;

- Studio multicentrico di fase 2/3, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, (NCT02605122) sull'efficacia e la sicurezza della solitromicina vs. terapie standard in una popolazione di 400 bambini e adolescenti, iniziato nel Marzo 2016 (termine previsto: Gennaio 2018);
- Studio canadese randomizzato, in doppio cieco, di non-inferiorità (NCT02380352), iniziato nel Marzo 2016 (termine previsto: Maggio 2018), sul confronto della durata di trattamento (5 vs. 10 giorni) di amoxicillina ad alte dosi (90mg/Kg/day in tre dosi giornaliere) in una popolazione di 270 bambini, precedentemente sani, con una CAP lieve;
- Studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, di superiorità, sponsorizzato dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NCT02891915), iniziato nell'Ottobre 2016 (data di termine prevista: Marzo 2019), condotto su 400 bambini di età 6-71 mesi con CAP, precedentemente sottoposti a cure domiciliari, ambulatoriali o di pronto soccorso, con l'obiettivo di valutare l'efficacia della terapia a breve durata (5 giorni) rispetto a quella standard (di 10 giorni) con antibiotici beta-lattamici;
- Studio clinico (NCT02258763) condotto, a partire da Novembre 2014 (data prevista di fine studio: Dicembre 2018), su 300 bambini malesi ospedalizzati per polmonite con lo scopo di valutare l'efficacia della antibiotico-terapia prolungata (10 giorni) rispetto a quella di breve durata (3 giorni + 7 giorni con placebo) a base di amoxicillina-clavulanato alla dose di 22,5 mg/kg due volte al giorno sul miglioramento degli esiti clinici della malattia;
- due studi clinici condotti in Malawi sull'efficacia dell'amoxicillina nella polmonite: uno, controllato verso placebo, sponsorizzato da *Save the Children* (NCT02760420), iniziato nel Giugno 2016 (data di fine prevista: Settembre 2018), condotto su bambini con polmonite associata a tachipnea trattati per 3 giorni con amoxicillina alle seguenti dosi giornaliere (in due somministrazioni) a seconda dell'età: 500 mg per bambini di età inferiore ad un anno, 1000 mg per bambini tra 1 e 3 anni, 1500 mg per bambini di età 3-5 anni; l'altro (NCT02678195), condotto nello stesso setting a partire da Marzo 2016 (data di fine prevista: Agosto 2018), sul confronto tra il trattamento a breve durata (3 giorni) verso quello a lunga durata (5 giorni) a base di amoxicillina nella polmonite in presenza di rientramenti del torace;
- studio condotto in Nigeria (NCT02878031) a partire da Ottobre 2016 (data di fine prevista: Luglio 2017) su 208 bambini di età compresa tra 2 e 59 mesi con polmonite associata a rientramenti del torace con lo scopo di valutare se lavoratori sani in comunità siano in grado di gestire questi bambini in maniera corretta e appropriata e riconoscere segni e sintomi pericolosi;
- studio asiatico in doppio cieco (NCT02372461) condotto a partire da Novembre 2014 (data di fine studio prevista: Luglio 2017) dall'Università Aga Khan, in Karachi, con l'obiettivo di confrontare il trattamento con amoxicillina vs. nessun trattamento in un setting di 2500 bambini con CAP che vivono nelle baraccopoli;
- studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, di non inferiorità (ISRCTN76888927), condotto negli UK a partire da Marzo 2016 con l'obiettivo di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'impatto dell'antibiotico-resistenza su trattamenti a base di amoxicillina a diversi dosaggi e durata nei bambini tra 1 e 5 anni di età con CAP giunti in Pronto Soccorso e sottoposti quindi al trattamento. Sono stati confrontati diversi bracci di trattamento: durata breve e dosi basse (3 giorni, 35-50 mg/kg/die), durata lunga e dosi basse (7 giorni, 35-50 mg/kg/die), durata breve e dosi alte (3 giorni, 70-90 mg/kg/die), durata lunga e dosi alte (7 giorni, 70-90 mg/kg/die).

Nuovi antibiotici

Diversi studi hanno valutato l'efficacia di ceftarolina fosamil, cefalosporina ad ampio spettro con attività contro numerosi batteri, tra cui *S. pneumoniae* e *S. aureus*. L'efficacia clinica di questa cefalosporina usata per via parenterale è risultata simile a quella di ceftriaxone (ev) in uno studio clinico di fase 2/3 (NCT01530763) condotto su 160 bambini ospedalizzati con CAP (risultati dell'analisi *intention-to-treat* sul tasso di alta guarigione: 94/107 trattati con ceftarolina vs. 32/36 trattati con ceftriaxone). Similmente, la tollerabilità e i tassi di risposta clinica sono risultati sovrapponibili in uno studio di fase 4 (NCT01669980) tra ceftarolina e

l'associazione ceftriaxone+vancomicina in pazienti di età compresa tra 2 mesi e 17 anni ospedalizzati con CAP complicata.

Nuovi interventi

Il Piano d'azione globale integrato per la prevenzione e il controllo di polmonite e diarrea (*WHO Integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea*) ha valutato la possibilità di nuovi interventi complementari alla terapia antibiotica per gestire la CAP, specialmente in paesi sottosviluppati e in via di sviluppo., tra cui la riduzione dell'inquinamento dell'atmosfera domestica, la vaccinazione per pneumococco (PCV), *Haemophilus influenzae tipo b* e pertosse, l'ossigenoterapia quando disponibile. Alcuni interventi sono stati indentificati come protettivi (promozione e supporto alla nutrizione), altri come preventivi (vaccinazione per il morbillo, prevenzione dell'HIV, e lavarsi le mani con il sapone), altri ancora come trattamenti (migliorare il comportamento del personale per la diagnosi e il referto, migliorare la gestione della malattia nella comunità e ai diversi livelli del sistema sanitario).

Nuovi dati di efficacia

- *Amoxicillina non è inferiore a benzilpenicillina nel trattamento della polmonite grave.*

Da un trial clinico, multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, di non inferiorità condotto dal KEMRI (*Wellcome Trust Collaborative Research Programme*) (NCT01399723) su 527 bambini di età compresa tra 2 e 59 mesi ricoverati in sei ospedali keniani per valutare gli esiti clinici della polmonite grave trattata con amoxicillina rispetto alla terapia standard a base di benzilpenicillina, è emerso che il trattamento era inefficace nel 7,7% dei bambini trattati con amoxicillina (20/260) e nell' 8,0% di quelli trattati con benzilpenicillina (21/261).

- *Le cure domiciliari con amoxicillina sembrano dare esiti equivalenti a quelle ospedaliere ed essere meno costose nel trattamento della polmonite in presenza di rientramenti del torace.*

Come dimostrato da un trial multicentrico, IndiaCLEN, in aperto, randomizzato (NCT01386840), condotto su bambini di età tra 3 e 59 mesi con polmonite grave, che ha valutato il fallimento terapeutico del trattamento con amoxicillina di 7 giorni quando viene effettuato interamente nel setting domiciliare (554 pazienti) e quando viene effettuato per i primi due giorni durante il ricovero ospedaliero e per gli altri cinque a casa (564 pazienti), ha evidenziato che il trattamento aveva più probabilità di fallire nel gruppo inizialmente ospedalizzato che in quello a casa, che i tassi di mortalità erano sovrapponibili tra entrambi i gruppi (RD 0.0%, 95% CI -0.5 to 0.5) e che i costi in media erano inferiori per le cure domiciliari che ospedaliere (399 rupie indiana per le cure domiciliari vs. 602 rupie indiane per le cure ospedaliere, $P < 0,001$, a parità di percentuale di fallimento).

- *Nel setting ambulatoriale, è raccomandato l'uso di amoxicillina rispetto a cotrimossazolo come antibiotico di prima scelta, e amoxicillina-clavulanato e cefpodoxima come seconda scelta, per il trattamento della CAP, e l'uso di amoxicillina per il trattamento della polmonite grave senza ipossiemia, al pari dell'uso parenterale di penicilline;*

- *L'associazione penicillina/ampicillina+gentamicina è più efficace del cloramfenicolo nel trattamento della polmonite grave e molto grave in bambini ospedalizzati. In alternativa, si raccomanda amoxicillina-clavulanato e cefuroxima.*

Queste raccomandazioni per i paesi con un alto tasso di mortalità da polmonite in bambini senza altre patologie sottostanti e dove non sono disponibili test al 'point-of-care' che permettono di identificare rapidamente l'agente patogeno della polmonite, sono state generate da una revisione Cochrane di 29 trial che hanno arruolato in totale 14.188 bambini con CAP e confrontato differenti antibiotici. L'uso di amoxicillina ha mostrato risultati simili all'uso di cotrimossazolo in termini di tasso di fallimento terapeutico (OR 1,18; IC 95%: 0,91-1,51) e di tasso di guarigione (OR 1,03; IC 95% 0,56-1,89) nella terapia ambulatoriale della CAP non grave. Risultati sovrapponibili sono emersi anche nei bambini con polmonite severa senza ipossiemia, tra l'uso orale di antibiotici, quali amoxicillina e cotrimossazolo, e l'uso parenterale di penicillina sul tasso di fallimento (OR 0,84; IC 95% 0,56-1,24), tasso di ospedalizzazione (OR 1,13; IC 95% 0,38-3,34) e tasso di recidiva (OR 1,28; IC 95% 0,34-4,82). In bambini ospedalizzati con CAP molto grave, la mortalità era più alta in seguito al trattamento con cloramfenicolo che con penicillina/ampicillina+gentamicina (OR 1,25; IC 95% 0,76-2,07).

- *La terapia con amoxicillina di 3 giorni comporta gli stessi benefici di una terapia di 5 giorni in bambini tra i 2 e i 59 mesi con polmonite non severa.*

Questo risultato, in aggiunta a quelli della revisione sopracitata, è emerso da una metanalisi di 22 trial clinici condotti in paesi in via di sviluppo o sottosviluppati che hanno arruolato 20.593 bambini per determinare l'antibiotico, il dosaggio, la via di somministrazione e la durata del trattamento da preferire nella gestione della CAP di qualsiasi gravità.

- *Le criticità sull'uso dei macrolidi nel trattamento della polmonite causata da M. pneumoniae non trovano tuttora delle risposte a supporto della loro efficacia contro tale patogeno.*

L'evidenza di una riduzione della durata della febbre a seguito dell'uso di macrolidi in bambini con infezioni delle basse vie respiratorie acquisite in comunità deriva da una metanalisi di 17 studi clinici di scarsa qualità metodologica. Una seconda metanalisi di 5 studi clinici randomizzati e controllati mostra risultati non significativi a favore dell'uso di macrolidi, tetracicline e chinolonici. Sono necessari, pertanto, ulteriori studi che considerino potenziali fattori di confondimento, quali la possibilità di infezioni miste, la tempistica di intervento rispetto alla comparsa dei sintomi e le modalità di identificazione dell'agente patogeno.

Le linee guida aggiornate sul trattamento della polmonite acquisita in comunità nei bambini 'Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities' pubblicate nel 2014 sono ancora attuali in termini di scelta dell'antibiotico, durata e dosaggi raccomandati, considerato che sono state confermate dalle revisioni sistematiche più recenti e non sono state messe in discussione da alcun trial clinico.

Tuttavia, sono stati indentificati dei punti di criticità che devono essere ulteriormente chiariti:

1. La dose ottimale raccomandata di amoxicillina è ancora da definire;
2. Non è chiaro se amoxicillina o altri antibiotici a largo spettro sono comunemente usati nel trattamento della CAP nei diversi paesi dell'OMS;
3. Mancano evidenze a livello mondiale provenienti da *pragmatic trial* sul confronto diretto dell'*effectiveness* tra amoxicillina, cefalosporine per uso orale e macrolidi nel setting ambulatoriale;
4. Mancano evidenze sul regime antibiotico ottimale per trattare i bambini ricoverati per polmonite grave o molto grave così come per quelli che già erano ospedalizzati con polmonite.

Conflitto di interesse: Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato dal 'Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, World Health Organization'.

Parole chiave: polmonite batterica, polmonite acquisita in comunità, antibiotico-resistenza.

Riferimento bibliografico

Mathura S. et al. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatrics and International Child Health*, 2018; 38, S1: S66-S75. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>.

Effetti a breve termine di metformina e mio-inositolo nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS): una meta-analisi di studi clinici randomizzati

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una malattia eterogenea che presenta diversi disturbi quali disfunzione ovarica, iperandrogenismo, irregolarità mestruale, insulino-resistenza (IR) e obesità. L'iperinsulinemia è uno dei principali fattori nella PCOS che causa l'iperandrogenismo, poiché induce direttamente il rilascio degli androgeni sia ovarici che surrenali e, aumentando le concentrazioni di glucosio, inibisce la sintesi SHBG e la produzione di IGF1. L'aumento della segnalazione degli androgeni provoca atresia follicolare prematura e anovulazione. L'IR e l'iperinsulinemia reattiva sono ulteriormente stimulate dal tessuto adiposo, essendo potenziata nei pazienti obesi. A causa del legame fisiopatologico tra le aberrazioni IR e PCOS, i sensibilizzatori dell'insulina sono stati usati per contrastare i segni

clinici e metabolici sopra descritti. La metformina è il più comune sensibilizzatore dell'insulina, usato negli ultimi 50 anni per il diabete di tipo 2 in molti paesi, nonché un farmaco off-label in donne non diabetiche con PCOS. Prove esistenti mostrano che la metformina può avere benefici metabolici e riproduttivi, tra cui riduzione del peso, diminuzione dei livelli di IR e di androgeni, oltre al ripristino della normale ciclicità mestruale e dell'ovulazione. Tuttavia, il suo uso può essere limitato da significativi effetti collaterali quali nausea, vomito e disturbi gastrointestinali. La scarsa compliance osservata con la metformina ha spinto i medici a trovare nuovi approcci per la PCOS.

Il mioinositolo, un composto presente in natura, è stato indagato nell'ultimo decennio a causa dei suoi effetti insulino-sensibilizzanti. Di conseguenza, sono stati condotti diversi studi clinici per la valutazione della sua efficacia nel trattamento dei disturbi metabolici e riproduttivi delle donne con PCOS, anche in considerazione del suo profilo di sicurezza.

Lo scopo di questa review di rivedere sistematicamente quegli studi randomizzati e di effettuare una meta-analisi per confrontare i trattamenti con metformina e mioinositolo, in termini di efficacia e sicurezza a breve termine nelle pazienti con PCOS.

È stata condotta una revisione sistematica degli studi che hanno confrontato il trattamento con metformina rispetto al mioinositolo nelle pazienti con PCOS. Nei database di MEDLINE, Cochrane Library, PubMed, ResearchGate e bibliografie sono stati ricercate le seguenti titoli parole chiave: "Mio-inositolo", "Metformina", "PCOS", studi clinici randomizzati (RCT). La ricerca ha incluso la letteratura pubblicata fino a dicembre 2017. La meta-analisi è stata eseguita secondo le raccomandazioni di Cochrane Collaboration. L'analisi dei risultati è stata riportata in base agli articoli di segnalazione preferiti per le revisioni sistematiche e le analisi di meta-analisi (PRISMA).

Sono stati inclusi nell'analisi gli studi che soddisfavano le seguenti condizioni: (a) progettato come RCT; (b) utilizzo di metformina contro mioinositolo; (c) la popolazione era rappresentata da pazienti con PCOS diagnosticate secondo le linee guida di Rotterdam Criteria o Androgen Excess Society (AES); (d) i risultati includevano almeno uno tra i seguenti: insulina a digiuno, indice di valutazione del modello di omeostasi (HOMA), testosterone, androstenedione, SHBG, indice di massa corporea; e (f) sono descritti gli effetti collaterali correlati ai trattamenti.

Sono stati esclusi : (a) i trattamenti selezionati combinati con altri farmaci o integratori (escluso acido folico), (b) le pubblicazioni che risultavano duplicate e duplicati su diversi database, (c) le review (d) gli studi su animali o colture cellulari.

La ricerca bibliografica ha prodotto un totale di 109 studi. Dopo aver rimosso i duplicati, sono rimasti 83 articoli e sono stati rivisti dai titoli e dagli abstract. Un totale di 12 testi integrali sono stati attentamente valutati per l'ammissibilità e 6 per la valutazione della qualità.

Uno studio è stato escluso perché aveva un design retrospettivo e un altro era uno studio osservazionale non-RCT.

I sei RCT selezionati sono stati pubblicati tra il 2013 e il 2017 e provengono da tre paesi: India, Iran e Italia. Un totale di 355 pazienti è stato randomizzato al trattamento con metformina (n = 178) o mioinositolo (n = 177). Le dosi specifiche di metformina erano comprese tra 1,5 e 2 g / die mentre quelle di mioinositolo erano comprese tra 2 e 4 g / die. L'età media dei soggetti era di $25,4 \pm 4,1$ anni nel gruppo metformina e $25,7 \pm 4,2$ anni nel gruppo mioinositolo. La durata del trattamento variava da 12 e 24 settimane, Tutti gli studi, tranne uno, hanno riportato il BMI, che rientrava nel sovrappeso intervallo (> 25) per tutte gli studi considerati con l'eccezione di uno studio comprendente soggetti normopeso. Nessuno studio ha riportato la contemporanea prescrizione dei cambiamenti dello stile di vita. I dati dei risultati selezionati sono stati forniti nella maggior parte degli studi. L'insulina è stata riportata in 4/6 articoli, indice HOMA in 4/6, testosterone in 5/6, androstenedione in 2/6, SHBG in 3/6, BMI in 5/6 ed effetti collaterali in 4/6 articoli.

Tutti gli studi randomizzati non hanno avuto una descrizione adeguata dell'accecamento della valutazione del risultato, avendo quindi un chiaro rischio di parzialità. Le dosi dei due gruppi di trattamenti sono risultate variabili tra diversi studi. I risultati sono stati ben segnalati nella maggior parte degli studi.

Nei sei studi selezionati, 178 donne hanno ricevuto metformina e 177 donne hanno ricevuto mioinositolo da solo o in combinazione con acido folico.

Il modello casuale non ha mostrato differenze nell'insulina a digiuno tra le donne che hanno ricevuto metformina e quelle che hanno ricevuto mioinositolo (differenza media (SMD) = 0,08 mU /ml, $p = 0,769$). Nessuna evidenza di una differenza nell'effetto sull'HOMA è stata trovata tra il gruppo metformina e mioinositolo (SMD = 0,17, $p = 0,635$). Per questo risultato, è stata trovata una notevole eterogeneità tra gli studi ($p < .001$). Al contrario, cinque studi che hanno riportato l'effetto di metformina e mioinositolo sul testosterone sierico non hanno rivelato alcuna eterogeneità tra gli studi ($p = 0.223$).

Non ci sono state differenze nei cambiamenti delle concentrazioni di testosterone tra i trattamenti (SMD = 0,01, $p = 0,922$). Inoltre, non è stata trovata l'eterogeneità tra gli studi per l'androstenedione, ($p = 0,701$).

Non sono state osservate differenze tra i trattamenti sulle concentrazioni di androstenedione (SMD = 0,04, $p = 0,853$). Il modello degli effetti casuali non ha mostrato differenze tra gli effetti di metformina e mioinositolo sui livelli di SHBG (SMD = 0,50 nmol/l, $p = 0,263$), ma è stata osservata una notevole eterogeneità ($p=0,002$). Non sono state osservate differenze nell'effetto sul BMI (SMD = 0,22, $p = 0,265$), ma è stata trovata una sostanziale eterogeneità tra gli studi ($p = 0,044$).

Le donne che avevano ricevuto metformina mostravano una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto a quelle trattate con mioinositolo (RR = 5,17, $p < 0,001$); le donne nel gruppo metformina avevano una probabilità quasi cinque volte maggiore di avere effetti collaterali rispetto a quelle del gruppo mioinositolo. Non è stata trovata alcuna eterogeneità tra gli studi ($p = 0,517$). La maggior parte degli effetti indesiderati riportati con metformina erano nausea, diarrea, in alcuni casi anche di entità grave, dolore addominale, acidosi lattica e debolezza generalizzata, mentre con quelli riportati per il mioinositolo erano nausea, lieve diarrea e menorragia.

Questa meta-analisi dimostra che nelle pazienti con PCOS non vi è alcuna differenza nell'effetto a breve termine di metformina rispetto a mioinositolo per quanto riguarda l'insulina a digiuno, l'indice HOMA, il testosterone, l'androstenedione, l'SHBG e il BMI. Tuttavia, è stata trovata una eterogeneità statisticamente significativa tra gli studi per i cambiamenti di HOMA SHBG, BMI. La principale differenza osservata è stata l'assenza di reazioni avverse nei pazienti trattati con mioinositolo rispetto a quelli riportati nelle donne trattate con metformina. Ciò sembra notevole in quanto una molecola naturale come il mioinositolo può essere utilizzata efficacemente come trattamento per le donne PCOS, garantendo nel contempo la soddisfazione del paziente.

Limiti e punti di forza: È stata effettuata una ricerca completa per evitare di perdere qualsiasi informazione pertinente. I soggetti inclusi negli studi provenivano da diversi gruppi etnici, consentendo ai risultati di avere un'ampia trasferibilità. Sono stati inclusi solo RCT per rimuovere potenziali pregiudizi, sebbene tutti gli studi non fossero in cieco. Tuttavia, un disegno in doppio cieco era oggettivamente difficile a causa della diversa presentazione farmaceutica dei trattamenti (bustina contro pillola) e scarsa affidabilità a causa delle diverse reazioni avverse associate ai trattamenti.

Un altro punto debole era che ogni singolo risultato non era riportato in ogni studio. Inoltre, in alcuni casi il risultato principale scelto non era il risultato primario nello studio primario. Le dosi specifiche di trattamenti erano variabili tra diversi studi e questo problema potrebbe essere una fonte di eterogeneità, specialmente per la dose di mioinositolo che aveva il range più ampio. Il BMI delle prove incluse variava tra normale e sovrappeso: la relazione tra l'efficacia di questi trattamenti e il BMI specifico dei soggetti trattati deve essere valutata in studi futuri. La durata a breve termine di tutti gli studi inclusi (tra 12 e 24 settimane) è un altro importante limite di questa meta-analisi: gli RCT con un follow-up più lungo devono essere eseguiti per confermare questi effetti.

Parole chiave: Metformina, mioinositolo, PCOS, meta-analisi

Conflitto di interesse: alcuni autori erano impiegati presso una casa farmaceutica

Riferimento bibliografico: Facchinetti, F, et al. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecological endocrinology*, 2019. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>.

Trattamento del melanoma avanzato in una coorte nazionale di pazienti: miglioramento della sopravvivenza dopo l'approvazione di nuovi farmaci inibitori del checkpoint immunitario e nuove terapie a bersaglio*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

L'incidenza del melanoma è in continuo aumento e negli Stati Uniti l'attuale rischio di sviluppo di melanoma è pari a 1 su 54 persone. Sebbene la diagnosi precoce e l'intervento chirurgico risultino spesso curativi, il trattamento del melanoma allo stadio IV non risponde alle chemioterapie convenzionali e alle terapie con citochine. Tuttavia, nel 2011 l'approvazione di vemurafenib, un inibitore BRAF^{V600}, e di ipilimumab, un anticorpo monoclonale contro il recettore inibitorio CTLA-4 (ICB, *immune checkpoint blockade*), ha significativamente modificato l'approccio della terapia sistemica. Le attuali immunoterapie approvate includono gli anticorpi monoclonali inibitori di PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e inibitori di CTLA-4 (ipilimumab), così come la combinazione di nivolumab e ipilimumab. Terapie mirate alla *dysregulation* del pathway MAPK a causa della mutazione di BRAF, che riguarda circa la metà dei melanomi diagnosticati, includono inibitori di BRAF (vemurafenib, dabrafenib e encorafenib) e inibitori di MEK (trametinib, cobimetinib e binimetinib). I primi studi di controllo randomizzati (RCT) su ipilimumab in pazienti con melanoma allo stadio III non operabile e allo stadio IV, hanno evidenziato miglioramenti nella risposta e nella sopravvivenza globale (OS). Lo studio KEYNOTE-006 RCT ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza senza progressione (PFS) e della OS con pembrolizumab rispetto a ipilimumab. La combinazione anti PD-1 e CTLA-4 negli studi CheckMate 067 e 069 RCTs dimostra miglioramenti in termini di PFS e OS rispetto a ipilimumab da solo. Anche per i farmaci a bersaglio è stata dimostrata una significativa efficacia clinica nei melanomi con BRAF^{V600} mutato. Il *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) raccomanda per il trattamento di prima linea nel melanoma allo stadio IV, la somministrazione di ICB e farmaci anti BRAF^{V600}/MEK per pazienti con BRAF mutato e di ICB per pazienti con BRAF-wildtype. Nonostante diversi RCT abbiano rigorosamente esaminato la sicurezza e l'efficacia di queste nuove terapie, non ci sono ancora valutazioni sulla sopravvivenza globale su larga scala.

Al fine di valutare la sopravvivenza di pazienti affetti da melanoma allo stadio IV e trattati con le nuove immunoterapie bloccanti il checkpoint e le terapie bersaglio, è stato condotto uno studio utilizzando i dati del *National Cancer Database* (NCDB).

Durante il periodo 2004-2015, sono stati valutati in termini di OS, 17.975 pazienti con melanoma cutaneo allo stadio IV, trattati con ICB e agenti anti BRAF^{V600}. Nel periodo 2011-2015, di tutti i pazienti con melanoma allo stadio IV, il 47,1% era stato trattato con ipilimumab e vemurafenib. La mediana di decesso prima dell'approvazione di questi nuovi farmaci era di 8,4 mesi, mentre dopo l'approvazione era di 9,4 mesi. In termini di OS, si è passati da 8,6 mesi prima dell'approvazione a 10,2 mesi dopo l'approvazione. Anche per la OS a 4 anni c'è stato un miglioramento dal 18,0% al 23,5% (pre-approvazione vs post-approvazione, rispettivamente). La percentuale di pazienti trattati con ICB è aumentata dal 16,1% nel 2011 al 37,4% nel 2015. Il sesso, l'etnia, il sito della lesione primaria ed eventualmente l'escissione della lesione primaria non erano associati in maniera significativa alla terapia con ICB. Dopo l'approvazione nel 2011, il 25,1% dei pazienti che avevano ricevuto ICB, presentava un miglioramento significativo della OS (16,9 mesi vs 7,7 mesi, $p < 0,001$) e della OS a 4 anni (32,4% vs 21,0%). Correggendo i risultati sulla OS per il rischio associato a diverse variabili (sesso, età, anno di diagnosi, CDI, etnia, assicurazione sanitaria, sito della lesione primaria, tipo di struttura, posizione della struttura, stadio M e trattamento dall'escissione primaria, resezione della lesione metastatica, radioterapia, terapia mirata e ICB), il 72,7% dei pazienti aveva raggiunto l'endpoint primario. Da un punto di vista clinico-patologico, le donne, i pazienti più giovani, la mancanza di comorbidità, il possesso di un'assicurazione privata o Medicare o la presenza di malattia M_{1a} correlavano con un miglioramento significativo della OS. Per quanto riguarda il trattamento, la resezione della lesione metastatica, la terapia con farmaci a bersaglio e ICB si associavano significativamente al miglioramento della OS ($p < 0,001$ in ciascun caso). I risultati di questo studio sono in linea con le linee guida del NCCN

per il trattamento di prima linea del melanoma in stadio IV, che prevedono un approccio terapeutico multidisciplinare con ICB, terapia anti-BRAF e resezione della malattia metastatica, finalizzato al miglioramento della OS.

In seguito all'approvazione di altri nuovi farmaci come dabrafenib (2013), trametinib (2013), pembrolizumab (2014) e nivolumab (2014), gli autori hanno dimostrato un aumento relativo del 31% in termini di OS a 4 anni per pazienti allo stadio IV, rispetto a pazienti con diagnosi prima del 2011. Inoltre, dalle loro analisi risulta che il trattamento con ICB era associato ad un miglioramento della OS a 4 anni. Nell'ambito della valutazione di approcci terapeutici aggiuntivi, gli autori hanno dimostrato che la resezione di metastasi comportava un vantaggio in termini di sopravvivenza.

In accordo a quanto riportato dal NCCN, la resezione delle lesioni non primarie è raccomandata per pazienti con metastasi limitate o sintomatiche, dove l'intervento dovrebbe ridurre il tumore complessivo e l'immuno-soppressione indotta dal tumore. Inoltre, gli autori hanno dimostrato che un'ampia escissione del melanoma primario era associata ad un miglioramento della OS. Nel caso della radioterapia, l'indicazione è solo a scopo palliativo, in particolar modo in presenza di metastasi cerebrali, per poter ridurre le dimensioni del tumore e migliorare i sintomi neurologici. Nonostante alcuni studi riportino una sinergia tra immunoterapia con inibitori del checkpoint e radioterapia, le analisi degli autori non confermano tale vantaggio in termini di sopravvivenza. Stessa cosa per quanto riguarda il sesso femminile che secondo gli autori non rappresenterebbe un fattore predittivo di prognosi più favorevole, rispetto a quanto riportato da altri studi. Tuttavia il lavoro presenta dei limiti. Innanzitutto, sebbene il NCDB rappresenti uno dei maggiori registri di tumori in tutto il mondo, in realtà acquisisce solo dati dei pazienti alla prima diagnosi. Pertanto, i risultati di questo studio si riferiscono in particolare a pazienti con diagnosi di malattia allo stadio IV al tempo di prima diagnosi, non includendo tutti quei pazienti con diagnosi ad uno stadio più precoce che avrebbero sviluppato metastasi solo successivamente. Inoltre, NCDB include dati solo sulla OS e non consente la valutazione delle recidive o della progressione. Non sono riportati dati dettagliati sulla sintomatologia e la rimozione delle metastasi; così come dettagli sugli agenti terapeutici sistemici, le dosi, le combinazioni e la tossicità. Infine, nell'era della medicina oncologica di precisione, dove tipi diversi di tumore sono sempre più caratterizzati e classificati in base alle alterazioni molecolari, un limite importante del NCDB, è la mancanza di parametri molecolari (come lo stato della mutazione BRAF). In conclusione, in una popolazione nazionale "real-life" gli autori hanno dimostrato un significativo miglioramento della OS in pazienti con melanoma allo stadio IV, trattati con nuove terapie con ICB e agenti a bersaglio BRAF^{V600}. Questi risultati evidenziano come negli ultimi anni si sono susseguiti importanti successi nel trattamento del melanoma metastatico e suggeriscono che ci sono le opportunità per estendere la copertura e l'accesso a questi nuovi farmaci nella prassi comunitaria.

Riferimento bibliografico: Dobry AS, Zogg CK, Hodi FS, Smith TR, Ott PA, Iorgulescu JB. Management of metastatic melanoma: improved survival in a national cohort following the approvals of checkpoint blockade immunotherapies and targeted therapies. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Dec;67(12):1833-1844.

Parole chiave: melanoma, metastasi, blocco dei checkpoint immunitari, target therapy, immunoterapia.

Conflitto di interessi: nessuno.

Monoterapia con farmaci antiepilettici n pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi. Una rete meta-analisi

A cura del Dott. Luca Gallelli

L'epilessia è uno dei disturbi neurologici più comuni, che colpisce circa 70 milioni di persone in tutto il mondo. L'obiettivo principale della terapia farmacologica è la riduzione delle crisi senza sviluppare eventi avversi; la monoterapia è l'opzione migliore nei pazienti di nuova diagnosi e

la carbamazepina a rilascio controllato (CBZ-RC) rappresenta il farmaco di scelta. Ad oggi non sono stati eseguiti studi di confronto per valutare il profilo di efficacia e sicurezza tra gli antiepilettici di seconda o terza generazione e la CBZ-RC; è stato eseguito solo uno studio randomizzato che ha confrontato la terapia a base di lamotrigina vs pregabalin in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi.

Lo scopo di questo studio è stato quello di eseguire una revisione sistematica e una network meta-analisi di tutti gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) attualmente disponibili tra antiepilettici in monoterapia contro CBZ-RC per valutare l'efficacia e la tollerabilità dei diversi trattamenti antiepilettici in pazienti adulti con epilessia focale di nuova diagnosi.

Le misure di esito di efficacia sono state considerate la percentuale di pazienti che raggiungevano la libertà da crisi convulsive di almeno 26 settimane durante il periodo di mantenimento e la proporzione di pazienti senza crisi per almeno 52 settimane consecutive. La misura di efficacia è stata rappresentata dalla percentuale di pazienti che hanno sviluppato eventi avversi durante la terapia e la percentuale di pazienti che ha sospeso il trattamento a causa di eventi avversi. Sono stati identificati 1149 studi (EMBASE 589; MEDLINE: PubMed 186; CENTRAL 222; ClinicalTrials.gov 152) e sono stati inclusi 4 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, multicentrici a gruppi paralleli e con disegno di non inferiorità.

Gli studi inclusi comprendevano 2856 partecipanti, di cui 1445 trattati con CBZ-RC e 1411 trattati con gli altri antiepilettici. Tutti i pazienti presentavano una epilessia focale di nuova diagnosi non trattata, con o senza epilessia secondariamente generalizzata. Tre studi randomizzati includevano pazienti con crisi generalizzate tonico-cloniche con percentuali variabili dal 9,3% al 20,3% dell'intera popolazione dello studio. Relativamente agli esiti di efficacia e sviluppo di eventi avversi non vi è stata differenza tra i pazienti trattati con levetiracetam, zonisamide, lacosamide, eslicarbazepina e CBZ-RC. Al contrario, il trattamento con lacosamide ha mostrato una minore frequenza di sospensione del trattamento rispetto a CBZ-RC (OR 0,659, 95% CrI 0,428-0,950).

I risultati del presente studio non hanno mostrato alcuna differenza significativa in termini di efficacia tra i antiepilettici utilizzati in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con epilessia focale di nuova diagnosi.

Attualmente, la conoscenza completa delle caratteristiche farmacologiche dei nuovi farmaci antiepilettici dovrebbe guidare il clinico nel processo decisionale al fine di fornire il miglior trattamento individualizzato e ottimizzare l'allocazione delle risorse. Oltre alle possibili differenze di efficacia, altre caratteristiche tra cui la frequenza di somministrazione, le proprietà farmacocinetiche, il rischio di interazioni farmacologiche, il profilo di tollerabilità e la preferenza dei pazienti dovrebbero essere considerati nella scelta del trattamento. In futuro, una migliore comprensione della fisiopatologia dello sviluppo delle crisi convulsive, insieme ad una innovativa strategia per identificare nuovi bersagli molecolari potrebbero consentire lo sviluppo di farmaci più efficaci.

Parole chiave: antiepilettici, monoterapia, epilessia focale

Conflitto di interessi: Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto fondi per partecipazioni a congressi. Comunque tutti gli autori hanno dichiarato che la pubblicazione segue le linee guida etiche della rivista.

Riferimenti bibliografici: *Lattanzi et al. Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy. A network meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2019;139:33-41.*

Utilizzo del secukinumab nella spondilite anchilosante: risultati dallo studio MEASURE 1 dopo quattro anni di trattamento

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La spondilite anchilosante (AS) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce principalmente lo scheletro assiale, manifestandosi come mal di schiena infiammatorio e rigidità. L'AS può essere associata a progressivi danni strutturali irreversibili, dovuti alla formazione di sindesmofiti e conseguente anchilosi della colonna vertebrale. Ci sono molteplici fattori di rischio associati alla progressione dell'AS, tra i quali sono da ricordare il fumo, elevati livelli di proteina C reattiva valutata con il test ad alta sensibilità (HSCRP), e la presenza di danni alla valutazione radiologica iniziale. Tali fattori influenzano positivamente la formazione patologica di nuovo osso nelle articolazioni vertebrali.

La patologia influisce sulla qualità della vita riducendo la funzionalità fisica per i cambiamenti strutturali cronici che avvengono nello scheletro. Gli obiettivi primari del trattamento dell'AS includono il mantenimento della qualità della vita e dello stato funzionale controllando i sintomi e l'infiammazione, nonché la prevenzione dei danni strutturali progressivi.

Il secukinumab, un anticorpo monoclonale completamente umano che va a bersagliare l'IL-17A. Il secukinumab ha dimostrato miglioramenti duraturi nei segni e sintomi dei pazienti con AS per almeno 2 anni di trattamento in due studi di fase 3 (MEASURE 1: NCT01358175 e MEASURE 2: NCT01649375) ed un basso tasso di progressione radiografica nello studio MEASURE 1. Questi due studi sono stati prorogati per una valutazione di ulteriori 3 anni per dimostrare il mantenimento prolungato dell'efficacia clinica

L'obiettivo di questo studio era di valutare l'efficacia terapeutica del secukinumab, un anticorpo monoclonale completamente umano anti-interleuin-17A, valutando gli esami radiologici e la sicurezza dopo 4 anni (208 settimane) di trattamento in pazienti con spondilite anchilosante.

Sono stati inclusi soggetti maggiorenni con AS che soddisfavano i criteri di New York modificati e una malattia attiva come indicato da un punteggio BASDAI >4 ed un punteggio di dolore spinale >4 cm (su una scala da 0-10 cm) nonostante un precedente trattamento con FANS. I soggetti erano naïve alla terapia con anti-TNF o non avevano avuto una risposta adeguata ad un anti-TNF (o sospeso il trattamento per motivi di sicurezza / tollerabilità).

I pazienti randomizzati al secukinumab hanno ricevuto una dose di carico di 10 mg/kg per via endovenosa (IV) al basale ed alle settimane 2 e 4, e poi iniezioni sottocutanee di 150 mg o 75 mg ogni 4 settimane ad incominciare dall'ottava settimana. La stessa modalità di somministrazione è stata utilizzata per i soggetti trattati con placebo fino alla sedicesima settimana (non responder) o alla ventiquattresima settimana (responder), quando i soggetti sono passati a secukinumab. A seguito di una modifica del protocollo, i soggetti trattati con secukinumab alla dose di 75 mg che non avevano ottenuto una risposta terapeutica sufficiente potevano essere trattati con la dose di 150 mg a discrezione degli investigatori. I soggetti che hanno completato il trial clinico iniziale di 2 anni sono stati invitati a continuare il trattamento nell'estensione di 3 anni. Anche l'estensione dello studio clinico è stata condotta in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki. Tutti i centri hanno ricevuto l'approvazione di comitati etici indipendenti o delle rispettive commissioni di revisione istituzionali. I pazienti hanno firmato il consenso informato alla sperimentazione clinica all'arruolamento.

Le valutazioni sull'efficacia clinica e sulla qualità della vita includevano la valutazione della risposta 20/40 della Spondyloarthritis International Society (ASAS), ASAS 5/6, BASDAI, BASMI, BASFI. Le radiografie laterali della colonna cervicale e lombare sono state valutate utilizzando il punteggio spinale di Stoke (mSASSS, range 0-72, con punteggi più alti che indicano un danno strutturale maggiore). La risonanza magnetica delle articolazioni e della colonna vertebrale è stata utilizzata per studiare l'effetto di secukinumab sui segni oggettivi di infiammazione in un sottogruppo di soggetti naïve alla terapia con anti-TNF in centri selezionati. Le risonanze magnetiche sono state valutate utilizzando il punteggio totale edematoso dell'articolazione SI di Berlino e il punteggio della colonna vertebrale di Berlino. Le radiografie e risonanze magnetiche ottenute al basale ed alla settimana 104 e sono state rilette per i pazienti che hanno completato le 208 settimane di trattamento. Tutti i dati di imaging sono stati valutati da due esperti centralizzati e ciechi al trattamento. La sicurezza e la tollerabilità della terapia con secukinumab sono state valutate nel corso della terapia, considerando gli eventi avversi dovuti al trattamento (AE) e gli eventi avversi gravi (SAE). Le analisi di sicurezza hanno incluso tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di secukinumab.

Dei 274 soggetti arruolati in questo studio di estensione, 89,7% (78/87) e 93,0% (93/100) dei pazienti originariamente assegnati alla terapia con secukinumab hanno completato le 208 settimane di trattamento alla dose di 150 e 75 mg rispettivamente. I soggetti rimanenti sono stati ri-randomizzati da placebo a una dose di secukinumab e sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza ma non di efficacia. La maggior parte delle sospensioni della terapia con secukinumab alla dose di 150mg (7/9, 77,8%) e 75mg (3/7, 42,9%) sono state attribuite alla decisione del soggetto trattato. I dati demografici e le caratteristiche basali della popolazione di prova e quella della fase di estensione sono stati omogenei tra i vari gruppi.

I tassi di risposta valutati con la scala ASAS20/40 dopo 208 settimane di trattamento erano simili a quelli riportati alle settimane 52 e 104, con valori del 79.7% e 60.8% dopo trattamento con 150 mg di secukinumab. Le risposte ASAS20/40 con la dose di secukinumab di 75 mg erano 71.0%/43,5% per i soggetti che non hanno aumentato la dose, passando all'80%/76.0% nei soggetti che avevano aumentato la dose a 150 mg.

I risultati degli endpoint chiave di efficacia sono stati generalmente comparabili tra i pazienti naïve per la terapia con anti-TNF, eccetto per l'ASAS40 e ASAS valutante la remissione parziale, dove è stata osservata maggiore efficacia nel gruppo naïve alla terapia con anti-TNF.

Un totale di 71 e 84 pazienti trattati rispettivamente con secukinumab alle dosi di 150 e 75 mg ha effettuato l'analisi radiologica al basale e dopo 208 settimane di trattamento. La media (deviazione standard) della scala mSASSS al basale era di 8,8 (16,23) e 10,7 (17,82) rispettivamente nei gruppi trattati con secukinumab alla dose di 150 e 75 mg. Nessuna progressione radiografica (valutata come una riduzione di almeno 2 punti della scala mSASSS rispetto alla baseline) è stata osservata nel corso delle 208 settimane di trattamento in 78,9% (150 mg) e 78,6% (75 mg) dei pazienti. Cambiamenti di minore entità sono stati osservati nel gruppo trattato con la dose maggiore di secukinumab: 1,2 (3,91) con secukinumab 150 mg Vs 1,8 (4,32) e 1,6 (5,67) con terapia iniziale alla dose di secukinumab di 75 mg che hanno e non hanno aumentato la dose nel corso della terapia. Tali cambiamenti numerici erano consistenti in pazienti con a disposizione le misurazioni intermedie a 104 settimane. Sono stati osservati cambiamenti maggiori della scala mSASSS nei pazienti con la presenza di sindesmofiti alla baseline, con elevati HSCRIP (> 5 mg/L), nei maschi rispetto alle femmine e nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Considerando le scale di risonanza magnetica Berlin SI valutante l'edema articolare totale, e la scala Berlin valutante la colonna, sono stati osservati risultati migliori nei pazienti trattati con la dose maggiore sia a 104 che a 208 settimane dell'inizio della terapia. La remissione valutata con la risonanza magnetica è stata raggiunta nel 33,3% (1/3) e nel 62,5% (5/8) dei pazienti trattati con secukinumab alle dosi di 150 e 75 mg, rispettivamente, dopo 208 settimane di trattamento. Tuttavia, il piccolo numero di pazienti naïve alla terapia con anti-TNF che soddisfassero i criteri basali di inclusione (cioè un punteggio >2) non può rendere generalizzabili queste conclusioni.

Il più comune evento avverso al secukinumab è stato l'insorgenza di infezioni virali delle vie respiratorie superiori. L'incidenza di eventi avversi severi (SAE, 95% IC) è stata del 11,9% (8,0 - 17,2) e del 20,1% (14,7 - 26,9) nei gruppi trattati con secukinumab alla dose di 150 e 75 mg rispettivamente.

Le interruzioni dovute ad eventi avversi erano infrequenti e comparabili tra le due dosi.

L'utilizzo del secukinumab per 4 anni ha mostrato un'efficacia prolungata su segni, sintomi e risultati della risonanza magnetica in pazienti con spondilite anchilosante, senza incrementare il rischio di sviluppare eventi avversi.

Questo studio presenta alcune limitazioni, quali la mancanza di un gruppo di controllo con placebo nel periodo successivo alle prime 16/24 settimane di trattamento. Questo limite è in parte mitigato dalla presenza di due differenti dosi, con la dose inferiore di 75 mg che ha mostrato in generale minori risposte negli endpoint clinici valutati, compresa la valutazione radiografica. Lo studio però non era stato strutturato con una potenza tale da mostrare differenze significative tra le due dosi utilizzate e questo limita le conclusioni possibili, nonostante un miglior trend di risposta con dosi maggiori. In generale sono state confermate l'efficacia e la sicurezza del farmaco per un periodo prolungato di trattamento ed un proseguimento ulteriore delle analisi risulta di notevole interesse clinico.

Parole chiave:

Secukinumab, Efficacia, Sicurezza, Spondilite Anchilosante, Studio Multicentrico.

Conflitto di interessi:

Questo studio è stato supportato da Novartis Pharma AG.

Tutti gli altri autori hanno dichiarato i rispettivi conflitti di interessi nell'articolo pubblicato.

Riferimenti bibliografici:

Jurgen Braun, Xenofon Baraliakos, Atul Deodhar, Denis Poddubnyy, Paul Emery, Eumorphia M. Delicha, Zsolt Tallozy and Brian Porter.

Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study.

Rheumatology (Oxford). 2018 Dec 19. doi: 10.1093/rheumatology/key375. [Epub ahead of print]

Dapagliflozin ed esiti cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2: risultati dello studio clinico di fase III (DECLARE-TIMI 58)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

I pazienti con diabete sono ad alto rischio di esiti avversi, come malattia cardiovascolare aterosclerotica, insufficienza cardiaca e patologia renale. L'alto rischio di insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici è indipendente dalla patologia coronarica e ad oggi sono disponibili dati limitati per gestire il trattamento per la prevenzione dello scompenso cardiaco. Data l'interconnessione tra diabete, patologia cardiovascolare aterosclerotica e insufficienza cardiaca, è fondamentale determinare terapie diabetiche non solo sicure, ma anche efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare.

Dapagliflozin è un inibitore selettivo del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), che blocca il riassorbimento di glucosio nel tubulo prossimale renale e promuove la glicosuria. Altri inibitori SGLT2 hanno mostrato effetti cardiovascolari favorevoli, tra cui la riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 2 e patologia cardiovascolare e ritardo nella progressione della patologia renale.

Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha valutato gli effetti del dapagliflozin sugli esiti cardiovascolari e renali in un'ampia popolazione di pazienti con diabete di tipo 2 che avevano o erano ad alto rischio di patologia cardiovascolare aterosclerotica.

Tale studio di fase III, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto in 882 sedi di 33 Paesi.

I pazienti erano eleggibili se di età superiore a 40 anni e affetti da diabete di tipo 2, con un livello di emoglobina glicata di almeno 6,5% e inferiore a 12,0%, con una clearance della creatinina > 60 mL/minuto. Altra condizione di eleggibilità era la presenza di patologia cardiovascolare aterosclerotica (definita come patologia cardiaca ischemica, cerebrovascolare ischemica o arteriosa periferica) o multipli fattori di rischio per la stessa: uomini di età superiore a 55 anni e donne di età superiore a 60 anni con uno o più fattori di rischio, inclusi ipertensione, dislipidemia, uso di tabacco.

I pazienti eleggibili sono stati arruolati per un periodo di *run-in* di 4-8 settimane in singolo cieco, durante il quale tutti i pazienti ricevevano placebo. I pazienti che superavano la fase di *run-in* venivano randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 e in doppio cieco 10 mg di dapagliflozin o placebo giornalmente. L'uso di altri farmaci antidiabete era a discrezione del medico. I pazienti erano monitorati fino alla fine dello studio con visite ogni 6 mesi.

L'outcome primario di sicurezza erano gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico. I due outcome primari di efficacia erano gli eventi MACE e l'esito composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. I due outcome secondari di efficacia erano l'esito composito renale, definito come riduzione sostenuta del 40% o più della percentuale stimata di filtrazione glomerulare (eGFR) inferiore a 60 mL/minuto per 1,73 m² di superficie corporea, patologia renale ultimo stadio o decesso per cause cardiovascolari o renali. Un altro outcome secondario era la morte da tutte le cause. Inoltre, tutti gli eventi avversi gravi e che portavano

alla sospensione del trattamento sono stati raccolti e analizzati. L'analisi dei dati di sicurezza era basata sul criterio di non inferiorità di dapagliflozin rispetto al placebo in termini di MACE. La non inferiorità era rispettata se dapagliflozin mostrava un Hazard Ratio (HR) inferiore a 1,3 (con un intervallo di confidenza, IC del 95%) ed un livello di errore alpha di 0,023. Se la non inferiorità era soddisfatta, venivano analizzati i due esiti primari di efficacia con un livello di errore alpha di 0,023 e se questi erano rilevanti, si procedeva all'analisi degli altri outcome di efficacia con un livello di errore di 0,046. Per garantire la non inferiorità di dapagliflozin rispetto al placebo, era necessario arruolare 17150 pazienti al fine di osservare almeno 1390 eventi, con un periodo minimo di follow-up di 3 anni. Le analisi sono state condotte secondo il principio intention-to-treat.

Durante la fase di run-in sono stati arruolati 25698 pazienti. Un totale di 17160 partecipanti hanno completato tale fase e sono passati alla fase di randomizzazione, includendo 6974 pazienti (40,6%) con malattia cardiovascolare aterosclerotica stabilita e 10186 pazienti (59,4%) con fattori di rischio multipli per tale patologia. I pazienti sono stati monitorati per una media di 4,2 anni. Un totale di 3962 pazienti ha sospeso prematuramente lo studio con una percentuale annua del 5,7%, tra cui 1811 di 8574 (21,1%) dei pazienti trattati con dapagliflozin e 2151 di 8569 (25,1%) dei pazienti trattati con placebo. La percentuale di ritiri dei consensi e dei persi al follow-up è stata bassa e non differiva tra i gruppi. I livelli medi di emoglobina glicata erano di $8,3 \pm 1,2\%$ e la durata media del diabete era di 11,0 anni; la media di eGFR era 85,2 mL/minuto per $1,73\text{m}^2$.

Dapagliflozin ha avuto effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolari. Infatti, i pazienti hanno mostrato più bassi livelli di emoglobina glicata durante lo studio con dapagliflozin rispetto al placebo (differenza media assoluta di 0,42%; 95% IC:0,40 a 0,45). Durante lo studio, il 9,5% dei pazienti nel gruppo dapagliflozin e l'11,4% nel gruppo placebo hanno ricevuto terapie con agonisti del GLP-1 e rispettivamente il 3,4% e il 6,1% con inibitori di SGLT2. La differenza media tra i gruppi nel peso, durante lo studio, era di 1,8 kg (95% CI, 1,7 a 2,0), nella riduzione della pressione sistolica e diastolica era rispettivamente di 2,7 mm Hg (95% CI, 2,4 a 3,0) e 0,7 mm Hg (95% CI, 0,6 a 0,9). Tutte le riduzioni erano maggiori con dapagliflozin.

Dapagliflozin ha soddisfatto i criteri di non inferiorità in termini di MACE (95%CI:<1,3; P<0,001).

In termini di efficacia, dapagliflozin ha mostrato percentuali più basse di decessi cardiovascolari o ospedalizzazione per scompenso cardiac rispetto al placebo (4,9% vs. 5,8%; HR=0,83; 95% CI, 0,73 a 0,95; P=0,005). La percentuale più bassa dell'outcome composito nel gruppo dapagliflozin era dovuto ad una più bassa percentuale di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HR=0,73; 95% CI, 0,61 a 0,88); non vi era differenza tra i due gruppi per la percentuale di decessi cardiovascolari (HR=0,98; 95% CI, 0,82 a 1,17). Inoltre, tale efficacia di dapagliflozin era simile tra i sottogruppi di pazienti con patologia aterosclerotica (7,8% con dapagliflozin e 9,3% con placebo; HR=0,83; 95% CI, 0,71 a 0,98) e con multipli fattori di rischio

(2,8% con dapagliflozin e 3,4% con placebo; HR=0,84; 95% CI, 0,67 a 1,04; P=0,99). Dapagliflozin non ha mostrato percentuali più basse di MACE rispetto al placebo (8,8% e 9,4% nei due gruppi; HR=0,93; 95% CI, 0,84 a 1,03; P=0,17). Tra i pazienti con malattia aterosclerotica, la percentuale di MACE era di 13,9% con dapagliflozin e 15,3% con placebo (HR=0,90; 95% CI, 0,79 a 1,02); tra i pazienti con multipli fattori di rischio era di 5,3% e 5,2% (HR=1,01; 95% CI, 0,86 a 1,20; P=0,25).

Poiché dapagliflozin ha mostrato valori percentuali significativamente più bassi di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo, ma non percentuali più basse di MACE, sono stati analizzati altri esiti. Nella popolazione complessiva, l'incidenza di esito composito renale era di 4,3% con dapagliflozin e 5,6% con placebo (HR=0,76; 95% CI, 0,67 a 0,87). Il tasso di morte da tutte le cause non differiva in maniera significativa tra i due gruppi (6,2% con dapagliflozin e 6,6% con placebo; HR=0,93; 95% CI, 0,82 a 1,04).

Pochi pazienti nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo hanno sospeso il trattamento durante lo studio ed un numero inferiore ha riportato eventi avversi gravi o ipoglicemia maggiore, danno renale acuto o cancro alla vescica. La percentuale di amputazioni, fratture, reazioni di ipersensibilità erano simili tra i due gruppi. La chetoacidosi diabetica è stata più frequente nel gruppo dapagliflozin che placebo (0,3% vs. 0,1%; HR=2,18; 95% CI, 1,10 a

4,30; $P=0,02$). Più dell'80% dei pazienti con chetoacidosi diabetica aveva assunto insulina basale. Infezioni genitali considerate gravi o con sospensione del trattamento erano state più frequenti con dapagliflozin rispetto al placebo (0,9% vs. 0,1%; HR= 8,36; 95% CI, 4,19 a 16,68; $P<0,001$), sia negli uomini che nelle donne. Sei casi di gangrena di Fournier sono stati segnalati, di cui uno con dapagliflozin e 5 con placebo.

Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha mostrato che dapagliflozin, un inibitore del SGLT2, non è inferiore al placebo in termini di esiti primari di sicurezza (MACE). Dapagliflozin non ha determinato una più bassa percentuale di MACE, ma in un'ampia popolazione di pazienti con diabete di tipo 2 ha mostrato in maniera significativa tassi più bassi di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo, con dati aggiuntivi che supportano una possibile percentuale più bassa di esiti avversi a livello renale.

I risultati di questo studio suggeriscono che in pazienti senza patologia cardiovascolare aterosclerotica, l'inibizione del SGLT2 può prevenire eventi clinici gravi, in particolare ospedalizzazione per scompenso cardiaco e potenzialmente ridurre la progressione di malattia renale. Tenuto conto dei precedenti studi su esiti cardiovascolari con empagliflozin e canagliflozin, questo studio supporta l'evidenza che gli inibitori del SGLT2 hanno effetti più consistenti e robusti sulla prevenzione dello scompenso cardiaco e su esiti renali rispetto ad eventi cardiovascolari aterosclerotici. Inoltre, in tale trial non è stato osservato che l'inibizione del SGLT2 con dapagliflozin determini una percentuale più bassa di morte cardiovascolare o morte da tutte le cause rispetto al placebo, un dato che contrasta con lo studio EMPA-REG. Tuttavia, oltre a differenze tra le singole molecole di tale classe, vi sono anche differenze sostanziali nei disegni degli studi in questione, in particolare la scelta dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti selezionabili che possono spiegare le differenze riscontrate.

Parole chiave

Dapagliflozin, diabete di tipo 2, esiti cardiovascolari, studio clinico

Conflitti di interesse

Lo studio è stato sponsorizzato inizialmente da AstraZeneca e da Bristol-Myers Squibb, e all'atto della pubblicazione solo da AstraZeneca. Un autore ha dichiarato di aver ricevuto un grant.

Bibliografia

Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro)

Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania)
Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma)
Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: 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; 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 informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

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

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendesse ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.