



Newsletter numero 287 del 15.11.2020

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

Sommario

- E Rischio di morte da Covid-19 tra i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o asma che assumevano corticosteroidi per inalazione: risultati di uno studio osservazionale di coorte mediante l'utilizzo della piattaforma OpenSAFELY
- Efficacia e sicurezza dell'aiuto alla cessazione farmacoterapeutica del fumo nei pazienti con disturbo dello spettro schizofrenico: Analisi dei sottogruppi di EAGLES
- Amisulpride, aripiprazolo e olanzapina in pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico (BeSt InTro): uno studio pragmatico, cieco, semi-randomizzato
- Studio randomizzato e controllato sull'utilizzo del belimumab nella nefrite lupica
- Benefici delle mandorle in pazienti anziani: valutazione della performance cognitiva, dell'umore e dei parametri cardiometabolici
- Esperienza clinica dell'utilizzo di telavancina per il trattamento di pazienti con batteriemia ed endocardite: risultati dello studio TOUR™

Rischio di morte da Covid-19 tra i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva o asma che assumevano corticosteroidi per inalazione: risultati di uno studio osservazionale di coorte mediante l'utilizzo della piattaforma OpenSAFELY*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

La pandemia in corso dovuta al coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) sta interessando più di 30 milioni di persone al mondo con almeno 900.000 morti da COVID-19 al 23 settembre 2020. Le persone con sintomi da COVID-19 più gravi, tra cui ammissione ospedaliera o morte, sono generalmente più anziani ed hanno preesistenti comorbidità. Esiti gravi sono spesso risultato di complicanze polmonari, come la sindrome da distress respiratorio acuto e insufficienza respiratoria. Tuttavia, casi di pazienti con COVID-19 descrivono una prevalenza inaspettatamente bassa di condizioni respiratorie croniche tra i soggetti che sono stati ospedalizzati. Sebbene altri studi suggeriscano che patologie polmonari croniche, inclusa la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), aumentino il rischio di esiti gravi, le dimensioni degli effetti segnalati in caso di asma sono state relativamente piccole. Questi risultati hanno portato a ipotizzare che i trattamenti per le malattie respiratorie, in particolare i corticosteroidi inalatori (CSI), potrebbero avere un effetto protettivo contro la SARS-CoV-2. I CSI vengono utilizzati per ridurre l'infiammazione delle vie aeree, l'edema e le secrezioni di muco. Dati in vitro indicano che taluni corticosteroidi possono sopprimere la replicazione di SARS-CoV-2, altri ridurre il rischio di morte nelle persone con COVID-19 grave. Al contrario, sebbene abbiano un basso assorbimento sistemico, nelle persone con BPCO i corticosteroidi sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppare polmonite e altri eventi avversi correlati agli steroidi sistemici. È stato anche dimostrato che il loro utilizzo aumenti potenzialmente il rischio di infezioni virali.

Dai risultati di una revisione sistematica non è chiaro se l'uso di CSI possa influenzare il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 o la prognosi clinica di COVID-19. Due studi clinici controllati e randomizzati attualmente in corso stanno valutando se il decorso clinico del COVID-19 sia influenzato dall'uso di CSI (NCT04331054, NCT04330586); tuttavia, questi studi non hanno l'obiettivo di speculare sul ruolo di una assunzione regolare di CSI sul rischio e sugli esiti di infezione da SARS-CoV-2 in pazienti che hanno l'indicazione per l'uso di corticosteroidi inalatori e, in particolare, se tale uso potrebbe essere stato responsabile della sotto-rappresentazione di individui con malattia respiratoria cronica nelle prime indagini epidemiologiche sul COVID-19.

Alla luce di ciò, lo studio di seguito presentato ha voluto esplorare l'associazione tra l'uso corrente di corticosteroidi inalatori e il decesso correlato al COVID-19 tra i pazienti con BPCO e asma, utilizzando la piattaforma OpenSAFELY, che contiene i dati elettronici dell'assistenza sanitaria primaria, coprendo circa il 40% della popolazione inglese (Regno Unito).

In questo studio osservazionale sono stati estratti i dati per due coorti di pazienti, una coorte con BPCO ed un'altra con asma, dalla banca dati per l'assistenza primaria (electronic health record, EHR) gestita dal fornitore The Phoenix Partnership (TPP; Leeds, Regno Unito), collegati ai dati di morte forniti dall'Office for National Statistics. La data indice (inizio del follow-up) per entrambe le coorti era il 1 marzo 2020; il follow-up è durato fino al 6 maggio 2020.

I registri di assistenza primaria sono stati collegati ai dati relativi ai decessi tramite una piattaforma di analisi dei dati (OpenSAFELY) creata per conto del Servizio sanitario nazionale (NHS) inglese, al fine di fornire risposte a quesiti urgenti relativi al COVID-19. La piattaforma OpenSAFELY fornisce un'interfaccia software sicura che consente l'analisi dei dati sanitari dei pazienti pseudo-anonimizzati dall'Inghilterra quasi in tempo reale all'interno del data center altamente sicuro del fornitore, evitando la necessità di trasferire fuori sede grandi volumi di dati di pazienti pseudo-anonimizzati potenzialmente divulgativi. Questo passaggio, oltre ad altri controlli tecnici ed organizzativi, riduce al minimo qualsiasi rischio di re-identificazione.

Allo stesso modo, i set di dati pseudo-anonimizzati di altri fornitori sono trasferiti in modo sicuro al fornitore EHR e collegati utilizzando un "salted hash" (una chiave di identificazione pseudo-anonimizzata in modo sicuro) generato dal codice NHS. Vengono importati solo i record con il codice NHS corrispondente e la qualità della procedura dipende interamente dall'accuratezza del numero NHS. Il set di dati analizzato all'interno di OpenSAFELY si basa su

24 milioni di persone attualmente registrate presso i centri di assistenza primaria che utilizzano il software TPP SystmOne. I dati gestiti da TPP includono dati pseudo-anonimizzati come diagnosi codificate, farmaci e parametri fisiologici.

I soggetti erano eleggibili per la coorte "BPCO" se avevano un'età pari o superiore a 35 anni, avevano BPCO e se erano fumatori in corso o lo erano stati prima della data indice. Per l'analisi primaria, è stata anche valutata la prescrizione di farmaci agenti a livello respiratorio. Sono stati esclusi soggetti con una precedente diagnosi di qualsiasi altra condizione respiratoria cronica, se avevano asma nei 3 anni prima della data indice, se avevano ricevuto farmaci nebulizzati nei 12 mesi precedenti la data indice, o se avevano ricevuto un antagonista del recettore dei leucotrieni (indicante una potenziale asma) nei 4 mesi precedenti la data indice. I soggetti erano eleggibili per la coorte "asma" se avevano un'età pari o superiore a 18 anni con asma registrata entro 3 anni prima della data indice. Sono stati esclusi quelli con BPCO o altre condizioni respiratorie croniche prima della data indice e coloro che stavano ricevendo un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) senza un CSI poiché indice di una possibile BPCO. Per l'analisi primaria, è stata anche valutata la prescrizione di farmaci agenti a livello respiratorio. Come nella coorte BPCO, sono stati esclusi coloro che ricevevano farmaci nebulizzati nei 12 mesi precedenti la data indice. Per entrambe le coorti, sono state escluse le persone di cui non si conosceva il sesso o con meno di 1 anno di assistenza primaria registrata. Nella popolazione con BPCO, i soggetti che avevano ricevuto almeno una prescrizione di CSI entro 4 mesi prima della data indice, in combinazione con β -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o LABA-LAMA, o come terapia singola (a condizione che avessero anche almeno una registrazione di un LABA negli ultimi 4 mesi), sono stati confrontati con quelli con prescrizione solo di LABA-LAMA (combinato o come prescrizione di terapia singola separata). L'inclusione dei pazienti in monoterapia con LAMA è stata valutata nell'analisi di sensibilità. Nella popolazione asmatica, le persone che avevano ricevuto CSI ad alte dosi e CSI a basse o medie dosi nei 4 mesi precedenti la data indice sono state confrontate con i soli β -agonisti a breve durata d'azione (SABA). Poiché diversi studi hanno evidenziato che una percentuale sostanziale di persone con asma che ricevono solo SABA sono idonee per il trattamento con CSI, suggerendo una certa somiglianza in termini di gravità della malattia con quelli assuntori di CSI, è stato ipotizzato che potessero rappresentare un ragionevole gruppo di confronto attivo. L'obiettivo dello studio è stato il decesso correlato al COVID-19, registrato negli archivi dell'Office for National Statistics utilizzando il codice U07.1 della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) ("COVID-19, virus identificato") e U07.2 ("COVID-19, virus non identificato") indicato sia come causa sia come fattore contribuente al decesso. Il codice U07.2/ICD-10 viene utilizzato quando i test di laboratorio sono inconcludenti o non disponibili, ma vi è una diagnosi clinica di COVID-19.

Tutti i pazienti eleggibili sono stati inclusi nell'analisi; non sono stati eseguiti calcoli sulla dimensione del campione perché la dimensione dello stesso è stata fissata dalla grandezza del database. Pertanto, dei 33.356.521 soggetti presenti nella piattaforma, 148.557 persone con BPCO e 818.490 persone con asma e una prescrizione pertinente entro 4 mesi prima della data indice erano inclusi nelle due coorti.

Il 29,2% (43.308) di 148.557 individui nella popolazione BPCO aveva ricevuto una prescrizione di LABA-LAMA nei 4 mesi precedenti la data indice e il 70,8% (105.249) di CSI-LABA o CSI-LABA-LAMA. Le caratteristiche demografiche dei gruppi di trattamento erano simili. Il tempo mediano di follow-up è stato di 66 giorni in entrambi i gruppi. La presenza di comorbidità era simile tra i due gruppi di trattamento, tranne la diagnosi di asma nei 3 anni prima della data indice, che era più comune tra le persone a cui era stato prescritto un CSI. La percentuale di persone con una riacutizzazione nell'ultimo anno era inferiore tra le persone a cui era stata prescritta una combinazione LABA-LAMA rispetto a quelle a cui era stata prescritta una combinazione con CSI.

Il 74,4% (608.972) di 818.490 individui asmatici aveva avuto una prescrizione di CSI a basso o medio dosaggio nei 4 mesi precedenti la data indice, il 12,3% (101.077) di CSI ad alto dosaggio e il 13,2% (108.441) solo di SABA. L'età mediana era di 48 anni nel gruppo SABA, 53 anni nel gruppo CSI a dose bassa o media e 55 anni nel gruppo ad alto dosaggio. La proporzione di uomini era leggermente più alta tra le persone a cui era stato prescritto solo SABA (46.614 [43,0%]) rispetto a CSI a basso o medio dosaggio (245.446 [40,3%]) e CSI ad alto dosaggio (38.590 [38,2%]). Il tempo mediano di follow-up è stato di 66 giorni in tutti i

gruppi. La prevalenza della maggior parte delle comorbidità era più bassa tra le persone a cui era stato prescritto solo SABA e più alta tra quelle a cui era stato prescritto CSI ad alte dosi.

Il gruppo solo SABA aveva la percentuale più bassa di individui con una riacutizzazione dell'asma nell'ultimo anno (15.210 [14,0%]) e il gruppo CSI ad alto dosaggio aveva la percentuale più alta (36.726 [36,3%]).

Nella popolazione con BPCO, si sono verificati 429 decessi correlati al COVID-19. Rispetto alle persone a cui è stata prescritta l'associazione LABA-LAMA, quelle con prescrizione di CSI in combinazione avevano un aumentato rischio di morte correlata al COVID-19 (HR=1,53 [95% CI 1,22-1,93]). Questa associazione è diminuita dopo aggiustamento per età e sesso (1,43 [1,13-1,80]) e nel modello completamente aggiustato (1,39 [1,10-1,76]). Per la popolazione BPCO, la stima della mortalità cumulativa alla fine del follow-up era dello 0,31% (IC 95% 0,28-0,35) nel gruppo di combinazione CSI e dello 0,22% (0,17-0,27) nel gruppo LABA-LAMA in combinazione. La differenza di rischio cumulativo assoluto aggiustata tra i due gruppi di trattamento alla fine del follow-up era dello 0,09% (0,03-0,15).

Nella popolazione asmatica, si sono verificati 529 decessi correlati al COVID-19. I soggetti a cui era stato prescritto sia CSI a basso o medio dosaggio che CSI ad alto dosaggio avevano un rischio maggiore di morte correlata al COVID-19 rispetto a quelli assuntori solo di SABA (HR=1,36 [95% CI 1,01-1,84] per dose bassa o media; 2,30 [1,64-3,23] per dose alta). Queste associazioni si sono ridotte sostanzialmente dopo aggiustamento per età e sesso (1,02 [0,76-1,37] per la dose bassa o media; 1,61 [1,15-2,27] per la dose alta) e completamente aggiustate (1,14 [0,85-1,54] per dose bassa o media; 1,55 [1,10-2,18] per dose alta). Analisi post-hoc hanno evidenziato che la maggiore riduzione nella forza d'associazione tra CSI ad alte dosi e mortalità correlata al COVID-19, dopo aggiustamento per età e sesso, era l'aggiustamento per precedenti riacutizzazioni. Non sono state trovate evidenze di un'interazione (pre-specificata) con l'età. Per la popolazione asmatica, la stima della mortalità cumulativa alla fine del follow-up era dello 0,07% (IC al 95% da 0,06 a 0,09) nel gruppo CSI ad alto dosaggio, 0,05% (0,05-0,06) nel gruppo CSI a basso dosaggio e 0,05% (0,03-0,07) nel gruppo solo SABA. La differenza di rischio cumulativo assoluto aggiustata era dello 0,05% (da -0,0012 a 0,002) confrontando il gruppo CSI a dose bassa o media con il gruppo solo SABA e dello 0,03% (da 0,003 a 0,05), confrontando il gruppo CSI ad alto dosaggio con il gruppo solo SABA.

Nelle analisi di sensibilità, considerando la duplice combinazione di CSI-LABA e la tripla combinazione di CSI-LABA-LAMA separatamente nella popolazione con BPCO rispetto all'analisi principale, il rischio di morte era aumentato tra quelli che avevano assunto la tripla combinazione (completamente aggiustata HR=1,43 [95% CI 1,12-1,83]), ma questo aumento è stato meno sostanziale tra quelli assuntori della duplice terapia di combinazione (1,29 [0,96-1,44]).

Nella popolazione con BPCO, il rischio di morte non correlata al COVID-19 era più alto tra gli individui a cui era stato prescritto il CSI rispetto a quelli a cui era stato prescritto LABA-LAMA con un HR aggiustato di 1,23 (95% CI 1,08-1,40). Nella popolazione asmatica, non è stato riscontrato un aumento del rischio di morte non correlata al COVID-19 tra gli individui a cui è stato prescritto CSI ad alte dosi o basse o medie dosi rispetto a quelli assuntori di solo SABA.

I risultati dello studio descritto non supportano un importante ruolo protettivo dei CSI assunti regolarmente nei decessi correlati al COVID-19 tra le persone affetti da asma o BPCO

L'aumento osservato del rischio di morte correlata al COVID-19 può essere plausibilmente spiegato da fattori di confondimento non misurati dovuto alla gravità della malattia. Le differenze riscontrate a causa di fattori di confondimento non misurati non possono essere valutate utilizzando i dati EHR. A sostegno di ciò, è stato osservato un rischio più elevato di morte correlata al COVID-19 tra le persone a cui è stata prescritta la tripla terapia con CSI rispetto a quelle a cui era stata prescritta la duplice terapia nella coorte BPCO. La quantità di CSI in questi due regimi terapeutici è simile e ogni presunto effetto correlato al CSI dovrebbe essere simile in questi due gruppi.

Nonostante tale studio abbia avuto la capacità di valutare trattamenti multipli, due differenti coorti e gruppi di confronto attivi ed abbia eseguito un'analisi di sensibilità, vi sono diversi limiti. Gli autori hanno sottolineato che il principale limite è dato dal rischio di confondimento per indicazione dovuto a potenziale fattori di confondimento non misurati o definiti in maniera

non completa. Le decisioni riguardanti le scelte di trattamento hanno coinvolto fattori che potrebbero non essere stati registrati nei dati EHR, come la spirometria e la probabile risposta agli steroidi. Altri importanti indicatori di gravità non misurati includono l'uso dell'ossigenoterapia domiciliare, che in genere non viene rilasciata come prescrizione dai medici di base inglesi. Un'altra considerazione importante è il rischio di una errata classificazione dell'esposizione. Alcuni pazienti potrebbero essere stati classificati erroneamente come esposti a CSI, quando in realtà non stavano usando questi farmaci.

In conclusione, i risultati di tale analisi suggeriscono che non vi sia né un vantaggio dimostrabile né un chiaro danno derivante dall'uso di CSI tra le persone con BPCO e asma in termini di mortalità da COVID-19 e, quindi, nessun dato supporta il fatto che i pazienti debbano modificare le loro terapie con CSI durante la pandemia in questione. È probabile che studi osservazionali futuri riscontrino problemi simili riguardo a fattori di confondimento non misurati; pertanto, gli studi randomizzati in corso potranno fornire le dovute risposte sul ruolo dei CSI nel trattamento del COVID-19 tra le persone senza asma o BPCO.

Parole chiave: corticosteroidi inalatori, asma, bpcO, decessi, Covid-19, studio osservazionale

Conflitto di interesse: Questo lavoro è stato supportato dal Medical Research Council del Regno Unito (MR/V015737/1). TPP ha fornito competenze tecniche e infrastrutture all'interno del proprio data center nel contesto di un'emergenza nazionale. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

Riferimento bibliografico:

Anna Schultze et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1106-1120.

Efficacia e sicurezza dell'aiuto alla cessazione farmacoterapeutica del fumo nei pazienti con disturbo dello spettro schizofrenico: Analisi dei sottogruppi di EAGLES

A cura del Prof Luca Gallelli

I pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico presentano un alto rischio di dipendenza da fumo di tabacco, rispetto a chi non ha malattie psichiatriche. Sebbene smettere di fumare entro la mezza età riduca il rischio di morte associata al fumo continuato, i soggetti fumatori con schizofrenia non usano una terapia farmacologica o ausili per smettere di fumare. Studi di sicurezza ed efficacia di vareniclina, bupropione e terapia sostitutiva della nicotina (NRT) tra i fumatori con e senza disturbi psichiatrici (Studio globale per valutare gli eventi avversi di una cessazione del fumo [EAGLES]) ha stimato l'incidenza di moderata a gravi eventi avversi neuropsichiatrici (NPSAE) durante un periodo di trattamento di 12 settimane ed un follow-up di 12 settimane ed ha valutato i tassi di astinenza dal tabacco.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare efficacia e sicurezza di vareniclina, bupropione e NRT nei pazienti fumatori con schizofrenia inclusi nello studio EAGLES.

EAGLES è uno studio multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e attivo, condotto dal 30 novembre 2011 al 13 gennaio 2015.

I partecipanti inclusi erano adulti motivati a smettere di fumare, con età 18-75 anni, che hanno fumato 10 o più sigarette al giorno, con una quantità di monossido di carbonio (CO) espirato >10 parti per milione (ppm) allo screening. I fumatori idonei con i disturbi dello spettro della schizofrenia avevano una diagnosi di patologia in accordo al DSM-IV-TR.

Sono stati inclusi anche i fumatori con disturbi dello spettro schizofrenico che avevano altre condizioni psichiatriche di comorbidità ad eccezione di quelli con un disturbo da uso di alcol o altri farmaci nei 12 mesi precedenti. I fumatori con disturbi dello spettro della schizofrenia costituivano circa il 10% della coorte psichiatrica (N = 390) in EAGLES. I pazienti inclusi avevano sintomi psichiatrici di tipo moderato, mentre i pazienti inclusi nel gruppo controllo, non avevano disturbi psichiatrici (N = 4.028).

I pazienti arruolati sono stati randomizzati 1:1:1:1 a ricevere Assegnazione 1 mg di vareniclina due volte al giorno, 150 mg di bupropione a rilascio prolungato due volte al giorno, 21 mg di NRT cerotto transdermico al giorno. Il follow-up è stato effettuato ogni 7 giorni per 6 settimane, bisettimanali per 6 settimane e poi alle settimane 13, 16, 20 e 24.

Nello studio sono stati inclusi per la valutazione della efficacia 390 pazienti con schizofrenia e 4.028 partecipanti controllo; per la valutazione di sicurezza 386 (99%) pazienti con schizofrenia e 3.984 (99%) fumatori controllo, che hanno ricevuto almeno una dose di studio farmaco. Il trattamento di 12 settimane e il follow-up di 12 settimane sono stati completati da 350 (90%) e 336 (86%) fumatori con schizofrenia e 3.404 (85%) e 3.124 (78%) fumatori senza disturbi psichiatrici.

Nella sottocoorte dei disturbi dello spettro della schizofrenia, 303 (78%) pazienti soddisfacevano i criteri del DSM-IV-TR per la schizofrenia e 87 (22%) soddisfacevano i criteri del DSM-IV-TR per il disturbo schizoaffettivo; 142 (36%) soddisfacevano i criteri SCID per la comorbidità dell'asse I, di cui 105 (27%) con un precedente consumo di alcol o droghe.

I pazienti del gruppo schizofrenia hanno segnalato maggiori sintomi di ansia, depressione e aggressività, da trattare con farmaci psicotropi

Nel gruppo fumatori con schizofrenia il 72% aveva tentato di smettere di fumare (N = 281 su 390) con una media di 2,4 precedenti tentativi seri di smettere. Nel gruppo controllo, l'82% (N = 3.284 su 4.028) dei fumatori ha riportato una media di 3,2 tentativi di smettere. Tuttavia, i fumatori con la schizofrenia hanno utilizzato meno trattamenti farmacologici per smettere di fumare rispetto al gruppo controllo: vareniclina (8% contro 14%), bupropione (4% contro il 9%) e NRT (15% contro 25%).

Infine, i fumatori con schizofrenia trattati con vareniclina aveva significativamente maggiori probabilità di astinenza rispetto al gruppo placebo, con NNT paragonabile al gruppo di controllo.

Bupropione e NRT hanno aumentato le probabilità di astinenza. Nessun trattamento è stato associato in modo significativo allo sviluppo di NPSAE, rispetto al placebo.

Il tasso di NPSAE stimato era del 5% (95% CI = 3,0-7,7) per i fumatori con schizofrenia e 1% (95% CI = 0,6-2,1) per il gruppo di controllo. Oltre un terzo di NPSAE si sono verificati durante l'astinenza parziale o totale, suggerendo una natura multifattoriale.

In conclusione, questo studio ha dimostrato l'efficacia della prima linea dei farmaci utilizzati per smettere di fumare approvati dalla FDA, in particolare vareniclina: tra i fumatori con disturbo dello spettro della schizofrenia e quelli senza disturbi psichiatrici. Il NNT per ottenere l'astinenza di fine trattamento erano rispettivamente 5 e 4, nel gruppo schizofrenia e controllo.

Una percentuale significativa di eventi avversi neuropsichiatrici si sono verificati durante l'astinenza precoce, ma nessun trattamento ha indotto un aumento significativo della prevalenza di tali eventi avversi.

Conflitto di interessi

Gli autori hanno dichiarato di essere stati consulenti per varie aziende farmaceutiche. Lo studio è stato sponsorizzato da Pfizer e Glaxo.

Riferimenti bibliografici

Evins et al. Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Smoking Cessation Aids in Schizophrenia Spectrum Disorders: Subgroup Analysis of EAGLES. *Psychiatric Services in Advance* (doi: 10.1176/appi.ps.202000032).

Amisulpride, aripiprazolo e olanzapina in pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico (BeSt InTro): uno studio pragmatico, cieco, semi-randomizzato

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

I farmaci antipsicotici sono molto importanti nel trattamento del disturbo schizofrenico. All'inizio degli anni 50, l'introduzione di questi farmaci fu considerata una svolta nel

trattamento della psicosi, sebbene le limitazioni di efficacia e tollerabilità sono caratteristiche molto importanti per l'impiego clinico.

L'antagonismo funzionale dei recettori D2 della dopamina striatale rimane il meccanismo d'azione di elezione di tutti i farmaci antipsicotici e la disponibilità di agonisti dopaminergici parziali rappresenta il più recente sviluppo in quest'area terapeutica.

Sebbene nuovi farmaci per bersagli extra-dopaminergici sarebbero ben accolti, nessuno di questi agenti sembra essere vicino alla registrazione o all'utilizzo clinico. Questo è un motivo più che valido per ottimizzare l'uso dei farmaci antipsicotici disponibili ed identificare le differenze delle varie stregie terapeutiche anti-schizofreniche è fondamentale per un trattamento basato sull'evidenza. In questo studio è stata confrontata l'efficacia e la sicurezza degli antipsicotici atipici di prima linea amisulpride, aripiprazolo e olanzapina, i quali non sono mai stati precedentemente confrontati tra di loro in uno studio pragmatico, in cieco, semi-randomizzato e controllato.

Lo studio è stato condotto in tre centri accademici psichiatrici in Norvegia (Bergen, Trondheim, Stavanger) e uno in Austria (Innsbruck). I pazienti idonei per lo studio erano di età pari o superiore a 18 anni, con una diagnosi all'interno dello spettro della schizofrenia, basata su interviste cliniche strutturate e successivamente convertite in diagnosi ICD-10/F20-29, con sintomi di psicosi in corso, definiti secondo la scala PANSS.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: incapacità di comprendere la lingua madre (norvegese o tedesco), gravidanza o allattamento, ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti dei farmaci in studio, tumori prolattina-dipendenti, feocromocitoma, uso concomitante di farmaci che potrebbero indurre torsione di punta, uso di levodopa e rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso. L'uso precedente di un farmaco in studio, la cessazione o la sostituzione dello stesso durante il trattamento non hanno portato all'esclusione.

L'outcome primario è stato la valutazione della variazione del punteggio totale PANSS nell'arco delle 52 settimane, ovvero il tempo minimo raccomandato per la terapia farmacologica di mantenimento dopo un episodio acuto in pazienti con schizofrenia.

Gli outcome secondari sono stati la valutazione del cambiamento nei punteggi PANSS positivo, negativo e l'utilizzo di sotto-scale generiche. Infine, gli outcome di tollerabilità sono stati analizzati tramite UKU-Side Effect Rating Scale secondo la valutata diretta dal paziente (UKU SERS-Pat).

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1:1) a ricevere amisulpiride, aripiprazolo o olanzapina per via orale, a una dose iniziale concordata con il medico curante del paziente stesso. La randomizzazione è stata effettuata dagli statistici dell'Università di Bergen (Bergen, Norvegia), indipendenti dallo studio. L'allocazione randomizzata del trattamento era aperta a: paziente, medico curante, psichiatra ed il personale del team di trattamento clinico, mentre era nascosta al team di ricerca che ha valutato i partecipanti allo studio. Per imitare il più fedelmente possibile il processo decisionale clinico, la randomizzazione è stata effettuata su una sequenza casuale dei farmaci in studio ed inoltre è stato consentito l'utilizzo di farmaci concomitanti per essere maggiormente vicini alla pratica clinica abituale. I membri del team di ricerca coinvolti nelle valutazioni dei partecipanti non hanno osservato l'assegnazione dei farmaci e non hanno avuto accesso alle cartelle cliniche durante il follow-up per garantire valutazioni in cieco. Infine, i partecipanti allo studio sono stati istruiti a non rivelare il farmaco in studio ai loro valutatori.

I farmaci in studio erano compresse orali prescritte secondo il rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto. La dose iniziale e qualsiasi successiva modifica o interruzione del farmaco in studio sono state lasciate alla discrezione del medico curante o dello psichiatra. Le dosi erano comprese tra 50 e 1200 mg al giorno per amisulpride, 5-30 mg al giorno per aripiprazolo e 2,5-20 mg al giorno per olanzapina.

La valutazione dell'outcome è stata eseguita in otto visite prima dell'inizio del trattamento (basale) e poi alle settimane 1, 3, 6, 12, 26, 39 e 52 del follow-up.

I pazienti presi in considerazione per tale studio sono stati 359, tra il 20 ottobre 2011 e il 30 dicembre 2016. 215 pazienti sono stati esclusi (107 non soddisfacevano i criteri di inclusione, 82 hanno rifiutato di partecipare e 26 altri motivi), mentre 144 pazienti sono stati arruolati e assegnati in modo casuale a ricevere amisulpiride (n = 44), aripiprazolo (n = 48) o olanzapina

(n = 52). Al 16,7% dei pazienti, il farmaco è stato assegnato in modo casuale, senza differenze statisticamente significative tra i tre gruppi ($p = 0,143$). Le ragioni per rifiutare il primo farmaco nella sequenza erano effetti collaterali (n = 9), precedente effetto insufficiente (n = 2) e decisione del paziente senza specificarne le motivazioni (n = 5), oppure per un motivo sconosciuto (n = 8). Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre farmaci rispetto ai motivi del rigetto (test esatto di Fischer: $p = 0,839$). 85 pazienti sono stati persi al follow-up (23 nel gruppo amisulpride, 35 nel gruppo aripiprazolo, 27 nel gruppo olanzapina) e 59 pazienti hanno completato lo studio. 144 pazienti sono stati inclusi nell'analisi ITT (Intention-To-Treat) per farmaco assegnato e 144 pazienti sono stati inclusi nell'analisi PP (Per-Protocol) per farmaco ricevuto (popolazione di sicurezza). Le dosi medie del farmaco in studio erano 396,9 mg al giorno per amisulpride (SD: 206,9), 14,6 mg al giorno per aripiprazolo (7,0) e 12,3 mg al giorno per olanzapina (3,8). L'età media dei pazienti al basale era 31,7 anni (DS 12,7, range 18,0-65,6). L'età media generale era di 26,8 anni (IQR 16,7). L'età media all'esordio della psicosi era di 23,1 anni (DS 8,3) e l'intervallo medio tra l'inizio e l'inclusione nello studio era di 5,2 anni (7,3). Il 63,2% dei pazienti, sono stati arruolati dopo il ricovero ospedaliero e il resto è stato arruolato negli ambulatori.

I pazienti hanno potuto assumere altri farmaci psicotropi, inclusi antipsicotici, antidepressivi, stabilizzatori dell'umore (litio e anticonvulsivanti), oppioidi, benzodiazepine/ansiolitici, ipnotici correlati, anticolinergici. Il punteggio totale stimato al basale PANSS basato sul modello lineare per effetti misti (LME) per tutti i pazienti era di 78,4 punti (DS 1,4).

A 52 settimane di follow-up, la diminuzione del punteggio totale PANSS era maggiore nel gruppo amisulpiride rispetto ai gruppi aripiprazolo o olanzapina. Le stime erano simili quando l'analisi è stata eseguita con aggiustamento per la differenza del punteggio totale PANSS al basale.

Per quanto riguarda la safety e la tollerabilità, non si sono verificate reazioni avverse gravi inattese sospette. Nonostante ciò, durante lo studio sono stati registrati un totale di 26 eventi avversi gravi (SAE, e serious adverse events) su 20 pazienti (il 9% che ricevevano amisulpride, il 21% aripiprazolo e il 12% olanzapina), senza differenze statisticamente significative tra i tre gruppi dei farmaci in studio. 17 dei 20 pazienti avevano un solo SAE. Il 65% delle SAE si sono verificati durante l'uso del farmaco in studio, con riammissioni o ricoveri ospedalieri prolungati responsabili di 13 SAE. Due pazienti sono deceduti (un decesso per suicidio, uno non specificato) e un incidente potenzialmente letale è stato registrato, tutti durante il follow-up ma dopo l'interruzione del farmaco in studio.

Lo studio ha avuto alcune limitazioni, quali la mancanza di una progettazione più rigorosa, che doveva includere le condizioni di trattamento in doppio cieco, ma questo avrebbe allontanato lo studio dalla pratica clinica quotidiana. Ovviamente, ciò ha comportato il rischio di introdurre pregiudizi sia da parte dei pazienti che dei valutatori, sebbene sia stato tentato di ridurre il bias mascherando i valutatori al trattamento. Quest'ultimo potrebbe essere stato interrotto inavvertitamente in un contesto clinico, in cui valutatori e medici prescrittori appartengono alla stessa squadra, oppure i pazienti potrebbero aver accidentalmente discusso di farmaci con i valutatori, nonostante fossero stati incoraggiati a non farlo.

Gli autori concludono che amisulpiride è risultata più efficace di aripiprazolo e di olanzapina in questo studio pragmatico riguardante la riduzione dei punteggi totali PANSS.

Sotto il profilo della safety e della tollerabilità, non sono emerse preoccupazioni particolari, a parte effetti previsti, quali l'aumento di peso significativo ed effetti avversi sul profilo lipidico sierico (simili tra i farmaci oggetto di studio).

Conflitti d'interesse: Il finanziatore non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati o nella stesura del report. Il corresponding author aveva pieno accesso a tutti i dati dello studio e la responsabilità finale per la decisione di presentare per la pubblicazione.

W Wolfgang Fleischhacker riporta i seguenti conflitti d'interesse: sovvenzioni del consiglio della ricerca norvegese durante lo svolgimento dello studio, inoltre sovvenzioni e commissioni personali da: Lundbeck, Otsuka, Janssen, Richter Gedeon, Angelini, Boehringer Ingelheim, Dainippon Sumitomo, Recordati, al di fuori del lavoro presentato. Gli altri autori non dichiarano interessi in competizione.

Riferimenti bibliografici: Johnsen, E., Kroken, A.R., Løberg, E-M., et al. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind,

semi-randomised trial. (2020). Lancet Psychiatry, 2020;7:945-54. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30341-2.

Studio randomizzato e controllato sull'utilizzo del belimumab nella nefrite lupica

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune cronica caratterizzata da perdita di tolleranza immunitaria, che porta a infiammazione multisistema e lesioni agli organi. La nefrite lupica si verifica nel 25-60% dei pazienti con LES, ed è la manifestazione grave più comune del LES e una delle principali cause di malattia e morte. La percentuale di pazienti che hanno una risposta renale nonostante il trattamento aggressivo rimane bassa e nel 10-30% dei pazienti con nefrite questa condizione progredisce fino ad insufficienza renale. Nonostante il trattamento aggressivo, circa il 60% dei pazienti con nefrite lupica non ha una remissione completa e questi pazienti hanno scarsa prognosi a lungo termine. Inoltre, dal 27 al 66% dei pazienti con nefrite lupica in remissione con trattamento ha successivamente ricadute. Sono per questo necessarie terapie più sicure che riducano l'infiammazione renale, prevengono le riacutizzazioni e preservino la funzione renale. Nonostante questa necessità medica, il trattamento di questa condizione è rimasto invariato negli ultimi tre decenni.

Il belimumab, un anticorpo monoclonale umano IgG-1 λ che inibisce il fattore di attivazione delle cellule B, è approvato per i pazienti con LES positivi per gli autoanticorpi e con età superiore ai 5 anni. La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il belimumab dopo i risultati di due studi clinici di fase 3 (Belimumab in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus [BLISS]-52 e BLISS-76). Tuttavia, poiché i pazienti con nefrite da lupus acuta e grave sono stati esclusi da tali studi, mancano dati sull'efficacia e la sicurezza del belimumab nei pazienti con nefrite attiva. Le analisi post hoc dei pazienti partecipanti agli studi BLISS-52 e BLISS-76 che avevano proteinuria all'arruolamento hanno mostrato una diminuzione della proteinuria e una minore incidenza di ricadute della patologia renale nei pazienti che hanno ricevuto il belimumab. Queste osservazioni hanno fatto da predecessori allo studio qui riportato, denominato Belimumab International Study in Lupus Nephritis (BLISS-LN), e volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del belimumab in aggiunta alla terapia standard (micofenolato o coclofosfamide-azatioprina) in pazienti con nefrite lupica attiva.

Questo studio aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del belimumab endovenoso in aggiunta alla terapia standard rispetto al placebo in pazienti adulti con nefrite lupica attiva.

Questo studio di fase 3, multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto per 104 settimane in 107 siti in 21 paesi, ha randomizzato adulti con biopsia positiva per nefrite lupica attiva in rapporto 1:1 per ricevere belimumab per via endovenosa (dose di 10 mg/Kg) o placebo, in aggiunta alla terapia standard.

L'endpoint primario valutato alla settimana 104 era una risposta renale al trattamento misurata da un rapporto tra proteina urinaria e creatinina di $\leq 0,7$, un tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] che non era peggiorato del 20% dal valore prima della ricaduta renale (valore precedente alla riacutizzazione) o ≥ 60 ml al minuto per 1,73 m² della superficie corporea, e nessun uso della terapia di salvataggio. L'endpoint secondario era la presenza di una risposta renale completa valutata come un rapporto tra proteine urinarie e creatinina di $< 0,5$, un eGFR che non era peggiorato del 10% o ≥ 90 ml al minuto per 1,73 m², e senza necessità di terapia di salvataggio.

In questo studio, 448 pazienti sono stati randomizzati (224 al gruppo belimumab e 224 al gruppo placebo). Alla settimana 104, il gruppo con belimumab ha mostrato una risposta renale di efficacia primaria migliore rispetto al gruppo con placebo (43% contro 32%; odds ratio 1,6; 95% intervallo di confidenza [CI], 1.0 a 2.3; P=0,03) e una migliore risposta renale completa (30% contro 20%; OR, 1,7; 95% CI, 1,1 a 2,7; 0,02). Il rischio di un evento o di una morte per malattia renale era inferiore tra i pazienti che hanno ricevuto il belimumab rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (rapporto di rischio, 0,51; 95% CI, 0,34 a 0,77; 0.001). Il profilo di sicurezza del belimumab era coerente con quello osservato negli studi clinici precedenti.

Anticorpi anti-belimumab non sono stati osservati in nessun paziente. Sono morti 11 pazienti durante lo studio (6 nel gruppo belimumab e 5 nel gruppo placebo). I decessi associati ad infezioni sono stati bilanciati tra i due gruppi (3 pazienti per gruppo), e nessun decesso è stato attribuito alla nefrite lupica.

Sono stati analizzati vari sottogruppi per valutare eventuali differenze nella risposta renale alla terapia con belimumab. Sia nel sottogruppo trattato con micofenolato che nel sottogruppo trattato con ciclofosfamide/azatioprina il belimumab è risultato più efficace del placebo (OR con micofenolato, 1,6; 95% CI, 1,0 a 2,5; OR con ciclofosfamide-azatioprina, 1,5; 95% CI, 0,7 a 3,5). Nel sottogruppo trattato con mofetil micofenolato, la percentuale di pazienti con una risposta renale completa era più alta nel gruppo belimumab che nel gruppo placebo, ma non nel sottogruppo trattato con ciclofosfamide/azatioprina.

Pochi pazienti afroamericani hanno partecipato allo studio (31 dei 223 pazienti nel gruppo belimumab e 32 dei 223 pazienti nel gruppo placebo), mostrando un trend verso una migliore risposta al belimumab rispetto al placebo. Tuttavia, in entrambi i gruppi, la percentuale di pazienti afroamericani che hanno risposto alla terapia era inferiore a quella dei pazienti nella popolazione complessiva.

Un'analisi post hoc ha mostrato che tra i pazienti che hanno completato le 104 settimane di sperimentazione è stata osservata una diminuzione del rapporto tra proteina urinaria e creatinina (da $\geq 0,5$ a $< 0,5$) più comunemente nel gruppo con belimumab (88 su 131 [67%]) rispetto al placebo (70 di 124 [56%]). I valori eGFR sono aumentati rispetto al basale in entrambi i gruppi nel corso delle prime 52 settimane. Tuttavia i valori eGFR sono diminuiti nel gruppo placebo, mentre l'eGFR è rimasto stabile fino alla settimana 104 nel gruppo con belimumab.

I pazienti del gruppo con belimumab hanno avuto maggiori riduzioni degli autoanticorpi contro il DNA a doppio filamento e anti-C1q e maggiori aumenti nei livelli di complemento C3 e C4.

In questo studio che ha coinvolto pazienti con nefrite lupica attiva, la terapia con belimumab ha mostrato migliori risposte della patologia renale rispetto alla terapia standard, senza causare un significativo aumento di eventi avversi.

Parole chiave:

Studio randomizzato e controllato, nefrite lupica, belimumab, efficacia, sicurezza.

Conflitto di interessi:

Lo studio è stato finanziato da GlaxoSmithKline. Gli autori hanno dichiarato i loro potenziali conflitti di interessi e sono consultabili direttamente insieme al testo dell'articolo su NEJM.org.

Riferimenti bibliografici:

Richard Furie, M.D., Brad H. Rovin, M.D., Frédéric Houssiau, M.D., Ph.D., Ana Malvar, M.D., Y.K. Onno Teng, M.D., Ph.D., Gabriel Contreras, M.D., M.P.H., Zahir Amoura, M.D., Xueqing Yu, M.D., Chi-Chiu Mok, M.D., Mittermayer B. Santiago, M.D., Amit Saxena, M.D., Yulia Green, M.D., et al.

Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis
N Engl J Med 2020; 383:1117-1128 DOI: 10.1056/NEJMoa2001180

Benefici delle mandorle in pazienti anziani sovrappeso: valutazione della performance cognitiva, dell'umore e dei parametri cardiometabolici

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Il consumo di frutta con guscio è stato associato a riduzione del rischio di patologie cardiovascolari e cardiometaboliche, che a loro volta rappresentano fattori di rischio "modificabili" nel declino cognitivo. Acidi grassi monoinsaturi e vitamina E sono considerati i nutrienti chiave responsabili della riduzione del declino cognitivo e in questo senso diversi studi prospettici e longitudinali suggeriscono che più alto è il consumo di frutta con guscio e migliore è la performance cognitiva. Pertanto il consumo di frutta con guscio può rappresentare una strategia valida per migliorare la salute vascolare e le funzioni cognitive, ma sono necessarie ulteriori evidenze. Infatti, nonostante numerosi studi clinici eseguiti con mandorle, noci e nocciole, emerge un'importante eterogeneità della popolazione arruolata, della dose e della

lunghezza del periodo di trattamento. Infatti uno studio cross-over eseguito su studenti universitari evidenzia che il consumo di 60g/die di noci per 8 settimane non influenza la memoria, l'umore, né le abilità di ragionamento. Uno studio pilota in cui sono state usate noci del Brasile mostra un miglioramento nelle fluidità verbale in pazienti anziani con compromissione moderata delle capacità cognitive; e d'altra parte lo studio WAHA non evidenzia cambiamenti dello score cognitivo nella popolazione anziana arruolata.

Gli autori dello studio hanno esaminato la supplementazione della abituale dieta con mandorle o con snack a base di mandorle sulla performance cognitiva, l'umore e il profilo cardiometabolico in pazienti di età compresa tra 50 e 80 anni in condizione di sovrappeso/obesità (BMI compreso tra 25,5-39.9). I pazienti sono stati suddivisi random in due bracci di intervento: dieta arricchita con mandorle (> 30 g/die) e dieta isocalorica priva di frutta con guscio. Ai partecipanti era consigliato di consumare snack a base di mandorle per 6 giorni alla settimana per un totale di 12 settimane. L'analisi dei parametri demografici e delle misure morfometriche non rilevano differenze tra i due bracci di intervento al baseline.

128 pazienti hanno completato lo studio, in particolare il gruppo assegnato alla dieta arricchita con mandorle mostrava una significativa riduzione dei livelli di trigliceridi e dei livelli di pressione arteriosa, tuttavia non si registrava alcun miglioramento significativo delle capacità cognitive, dell'umore e del BMI, rispetto al gruppo assegnato alla dieta isocalorica senza aggiunta di frutta con guscio.

E' stato ipotizzato che il miglioramento delle facoltà cognitive sia secondario al miglioramento delle funzioni vascolari e dunque all'azione vasodilatatoria a livello delle arterie cerebrali; infatti questo studio non evidenzia alcuna variazione nella produzione delle molecole di adesione endoteliali ICAM e VCAM o nello spessore delle arterie, suggerendo che i benefici vascolari non possono essere generalizzati a tutta la frutta con guscio o comunque che il mancato effetto potrebbe essere legato alla durata del trattamento e alla dose consigliata. Altri meccanismi sono stati proposti come responsabili del miglioramento delle proprietà cognitive, incluso la riduzione del danno a carico delle proteine poli-ubiquitinate e un'up-regulation dell'autofagia a livello della regione ippocampale, coinvolta nella memoria e nell'apprendimento. E' da sottolineare che queste evidenze emergono dagli studi pre-clinici e al momento non è noto quanto questi processi di demenza siano sovrapponibili a quelli che si verificano sull'uomo.

Per quanto riguarda gli effetti sull'umore, si ritiene che siano collegati con l'innalzamento dei livelli di magnesio, tuttavia sebbene nel gruppo a cui era consigliata la dieta arricchita in mandorle sia stato registrato un significativo innalzamento dei livelli di magnesio, non è stato riportato nessun effetto sul tono dell'umore e della vigilanza.

In conclusione, questo studio randomizzato e controllato non dimostra l'esistenza di una correlazione tra assunzione di mandorle e miglioramento delle capacità cognitive; probabilmente dosaggi più alti potrebbero essere necessari oppure pazienti con declino cognitivo potrebbero essere più sensibili alle modificazioni della dieta.

Parole chiave: mandorle, frutta con guscio, performance cognitiva, umore, parametri cardiometabolici.

Autori:

AM Coates, S Morgillo, C Yandell, A Scholey, JD Buckley, KA Dyer, AM Hill. Effect of a 12-Week Almond-Enriched Diet on Biomarkers of Cognitive Performance, Mood, and Cardiometabolic Health in Older Overweight Adults. *Nutrients*. 2020 Apr 23;12(4):1180. doi: 10.3390/nu12041180.

Esperienza clinica dell'utilizzo di telavancina per il trattamento di pazienti con batteriemia ed endocardite: risultati dello studio TOUR™

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

La batteriemia da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è associata a gravi complicanze come endocardite infettiva, infezioni osteoarticolari e shock settico. Molto difficili da trattare, le infezioni causate da questi ceppi sono associate ad elevata morbilità e mortalità. Vancomicina e daptomicina sono i farmaci di prima linea per la batteriemia da MRSA e

l'endocardite infettiva, tuttavia potrebbero essere necessarie terapie alternative per i ceppi che con questi trattamenti hanno presentato scarsa suscettibilità, sviluppo di resistenza o eccessiva tossicità. Inoltre, la daptomicina non è adatta in caso di polmonite concomitante a questo tipo di infezioni in quanto inattivata dai surfattanti presenti nel tessuto polmonare.

La telavancina è un lipoglicopeptide antibatterico attivo contro i Gram-positivi, MRSA compreso.

Il Telavancin Observational Use Registry (TOUR™) è uno studio osservazionale multicentrico basato sulla revisione retrospettiva delle cartelle cliniche. Vengono qui presentati i risultati dell'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche del sottogruppo di pazienti dello studio TOUR™ con batteriemia e/o endocardite.

Lo studio TOUR™ ha previsto la raccolta dei dati clinici di 1063 pazienti in 45 siti statunitensi. Attraverso la revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, sono stati raccolti dati demografici, sul tipo di infezione, sugli agenti patogeni di base, sulla terapia antimicrobica precedente o concomitante, sul regime di dosaggio di telavancina, sulla risposta clinica, sugli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di interesse e sulla mortalità. Lo studio qui presentato si focalizza sul sottogruppo di pazienti dello studio TOUR™ a cui era stata diagnosticata endocardite e/o batteriemia con una fonte primaria nota o sconosciuta (N = 151).

Di questi 151 pazienti, al basale sono stati identificati agenti patogeni infettanti in 148 pazienti (98,0%), i più comuni dei quali erano patogeni dello spettro della telavancina, in particolare le specie del genere *Staphylococcus*. L'MRSA era presente in 87 pazienti (57,6%).

La telavancina è stata prescritta principalmente come terapia di seconda linea o superiore (n = 132; 87,4%). Prima della terapia con telavancina, 136 pazienti hanno ricevuto agenti antibatterici attivi contro i patogeni Gram-positivi tra cui vancomicina, daptomicina, ceftarolina, linezolid e trimetoprim/sulfametossazolo. La durata mediana della terapia con telavancina è stata di 9,0 giorni (IQR 24), compresa tra 1 e 70 giorni. Circa un terzo dei pazienti ha ricevuto telavancina per <7 giorni, un terzo da 7 a <21 giorni e l'ultimo terzo da 21 a ≥ 49 giorni.

La risposta clinica è stata designata come positiva, fallita o indeterminata. Le risposte positive includevano pazienti che erano guariti (risoluzione di segni e sintomi, non necessitavano più di terapia antibatterica o coltura negativa) o che mostravano una risposta parziale alla telavancina ma che continuavano a richiedere una terapia antibatterica. Il fallimento è stato definito come: coltura positiva all'interruzione della terapia; risposta inadeguata alla terapia con telavancina; segni e sintomi resistenti, in peggioramento, nuovi o ricorrenti; necessità di modificare la terapia. La risposta clinica all'interruzione della terapia (EOTT, end of telavancin therapy) era disponibile per 132 dei 151 pazienti con batteriemia o endocardite. Una risposta clinica positiva è stata ottenuta in 98/132 (74,2%) pazienti; 14/132 (10,6%) hanno fallito la terapia con telavancina e 20/132 (15,2%) erano indeterminati. I pazienti con risposte cliniche positive all'EOTT avevano una durata della terapia più lunga (media 20,6 ± 17,8 giorni, mediana 13,5 giorni, IQR 31) e una dose più alta di telavancina (dose media giornaliera 685,55 ± 22,092, mediana 735,55 mg, IQR 240) rispetto ai pazienti che hanno fallito la terapia con telavancina.

TEAE di interesse si sono verificati in 24 pazienti (15,9%); 19 (12,6%) hanno avuto un grave TEAE e 16 (10,6%) hanno interrotto la terapia con telavancina a causa di un TEAE. Per 13 pazienti (8,6% di tutti i soggetti e 54% di tutti i TEAE), il TEAE è stato considerato possibilmente correlato alla terapia con telavancina. Un totale di 21 pazienti (13,9%) sono deceduti durante lo studio, nella maggior parte dei casi si presume che i decessi siano dovuti alla malattia di base.

Una risposta clinica positiva è stata quindi riportata per la maggior parte dei pazienti con una valutazione disponibile all'EOTT (74,2%). Questi risultati rafforzano ulteriormente il ruolo della telavancina nel trattamento di pazienti con batteriemia Gram-positiva e/o endocardite.

La durata della terapia antibatterica è un fattore chiave nel trattamento della batteriemia da *S. aureus*. È interessante notare che il tasso di risposta clinica positiva all'EOTT per i pazienti che hanno ricevuto ≥ 21 giorni di terapia con telavancina è stato di circa il 91%, rispetto a circa il 66% dei pazienti con cicli di terapia più brevi. Ciò potrebbe suggerire che cicli di terapia più lunghi potrebbero essere maggiormente indicati per la batteriemia Gram-positiva e/o

l'endocardite; tuttavia, molti altri fattori potrebbero aver contribuito alle differenze nei tassi di risposta.

Con gli alti tassi di morbilità e mortalità che sono associati alla batteriemia e all'endocardite da *S. aureus*, è importante fornire più opzioni di trattamento. I dati dello studio TOUR™ suggeriscono che la telavancina può rappresentare un'opzione di trattamento alternativa per i pazienti con endocardite e/o batteriemia causate da *S. aureus* o altri batteri Gram-positivi.

Parole chiave: batteriemia, endocardite, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, MRSA, telavancina, studio TOUR™

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici: Reilly J, Jacobs MA, Friedman B, Cleveland KO, Lombardi DA, Castaneda-Ruiz B. Clinical Experience with Telavancin for the Treatment of Patients with Bacteremia and Endocarditis: Real-World Results from the Telavancin Observational Use Registry (TOUR™). *Drugs Real World Outcomes*. 2020;7(3):179-189. doi:10.1007/s40801-020-00191-x.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@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 intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.