



Newsletter numero 293 del 01.03.2021

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

- Azitromicina in pazienti ospedalizzati con COVID-19: risultati dello studio RECOVERY
- Effetto della ciprofloxacina e della levofloxacina sull'intervallo QTc e sulla glicemia in pazienti diabetici e non diabetici.
- Cemiplimab in monoterapia per il trattamento in prima linea del Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (NSCLC) in stato avanzato con espressione PD-L1 almeno del 50%: un trial randomizzato di fase 3, controllato, multicentrico, mondiale e open-label
- Risultati preliminari dello studio FASM, un progetto italiano di Farmacovigilanza Attiva in corso

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Dispositivi intrauterini a base di Levonorgestrel versus quelli in rame per la contraccezione d'emergenza
- Mortalità in seguito ad impianto di dispositivo rivestito di Paclitaxel nell'arteriopatia periferica
- Studio randomizzato sull'uso della maschera laringea nella rianimazione neonatale

Azitromicina in pazienti ospedalizzati con COVID-19: risultati dello studio RECOVERY*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La maggior parte dei pazienti con COVID-19 sviluppa una malattia respiratoria che richiede cure ospedaliere e può progredire in maniera critica in insufficienza respiratoria ipossiémica che necessita di supporto ventilatorio prolungato. In questi pazienti con COVID-19 grave si ritiene che la risposta immunitaria svolga un ruolo chiave nel processo polmonare acuto con danno alveolare diffuso, infiltrato infiammatorio e trombosi microvascolare. L'effetto benefico del desametasone e di altri corticosteroidi suggerisce che farmaci che sopprimono o modulano il sistema immunitario potrebbero migliorare ulteriormente gli esiti clinici in questi pazienti. Gli antibiotici macrolidi, come azitromicina, claritromicina ed eritromicina, sono ampiamente utilizzati sia nella polmonite batterica per la loro attività antimicrobica che nella malattia polmonare infiammatoria cronica per i loro noti effetti immunomodulatori (riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e inibendo l'attivazione dei neutrofili). Inoltre, dati pre-clinici hanno mostrato che l'azitromicina possiede attività antivirale contro una serie di virus e inibisce la replicazione di SARS-CoV-2 nelle cellule Vero e nelle cellule epiteliali umane a concentrazioni tissutali polmonari che si raggiungono con una dose giornaliera di 500 mg. Sebbene l'uso di macrolidi nella polmonite associata all'influenza è stato associato ad una riduzione più rapida delle citochine infiammatorie e, in combinazione con naprossene, ad una diminuzione della mortalità, ad oggi gli studi randomizzati non hanno convinto sul suo beneficio clinico nel COVID-19.

Nell'ambito del RECOVERY Collaborative group, il presente studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'azitromicina sul miglioramento degli esiti clinici in pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19.

RECOVERY (Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy) è uno studio clinico adattivo, randomizzato, controllato, in aperto, condotto in 176 ospedali nel Regno Unito, coordinati dall'Università di Oxford, con il supporto del National Institute for Health Research (NIHR) Clinical Research Network UK, che confronta differenti potenziali trattamenti in soggetti ospedalizzati con COVID19. Sebbene gli studi sui bracci azitromicina, desametasone, idrossiclorochina, lopinavir-ritonavir, plasma convalescente e tocilizumab siano stati interrotti, sono in corso studi sugli effetti di REGN-COV2 (una combinazione di due anticorpi monoclonali diretti contro la glicoproteina spike SARS-CoV-2), aspirina e colchicina.

Sono stati inclusi i pazienti senza limiti di età (dal maggio 2020) ricoverati in ospedale con infezione da SARS-CoV-2 clinicamente sospetta o confermata in laboratorio e senza anamnesi clinica che avrebbe potuto pregiudicarne l'ingresso nello studio. Sono stati esclusi i pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT o ipersensibilità a un macrolide e quelli che già ricevevano cloroquina o idrossiclorochina.

Tramite un case report form, web-based, sono state raccolte le informazioni sulle caratteristiche al basale inclusi i dati demografici, quantità di ossigeno di supporto, principali comorbidità, idoneità del trattamento in studio per un particolare paziente e disponibilità del trattamento presso il sito dello studio. I pazienti idonei e consenzienti (tramite consenso informato scritto) sono stati assegnati in maniera random per 10 giorni o fino alla dimissione, a terapie standard o ad azitromicina (500 mg/die per os, sondino nasogastrico o iniezione endovenosa) in aggiunta a terapie standard o ad uno degli altri trattamenti disponibili per RECOVERY.

Per i partecipanti eleggibili, sono state introdotte randomizzazioni fattoriali in modo che i partecipanti potessero essere assegnati in modo casuale a plasma convalescente rispetto a REGN-COV2 rispetto alle terapie standard e all'aspirina rispetto alle terapie standard. Entro 21 giorni dalla randomizzazione, i pazienti con evidenza di ipossia e infiammazione potevano essere ulteriormente assegnati in modo casuale a tocilizumab rispetto alla terapia standard.

Il follow-up è terminato al 28° giorno dalla randomizzazione o alla dimissione o in caso di decesso (a seconda di quale si sia verificato per primo). Sono state registrate informazioni sull'aderenza al trattamento in studio assegnato, su eventuali altri trattamenti anti-COVID-19, sulla durata del ricovero, sulla necessità di ossigenazione o di dialisi e sullo stato vitale (inclusa

la causa di morte). A tal fine sono state estrapolate informazioni anche dai registri sanitari e di medicina generale.

L'outcome primario era la mortalità per qualsiasi causa a 28 giorni. Gli esiti secondari erano il tempo di dimissione ospedaliera e, tra i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al basale, la ventilazione meccanica invasiva (inclusa l'ossigenazione extracorporea della membrana) o la morte. Gli esiti clinici sussidiari pre-specificati erano mortalità causa-specifica, emodialisi o emofiltrazione, aritmia cardiaca maggiore (registrata in un sottogruppo) e ricezione e durata della ventilazione. Tra i pazienti già in ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione, è stata valutata anche la sospensione della ventilazione meccanica invasiva (e la sopravvivenza) a 28 giorni.

Eventuale comparsa di eventi avversi è stata segnalata in base agli obblighi regolatori della sperimentazione clinica.

Dei 16442 pazienti arruolati in RECOVERY tra il 7 aprile e il 27 novembre 2020, 9433 (57%) erano eleggibili per lo studio sull'azitromicina. Di questi, 2582 pazienti sono stati randomizzati a ricevere azitromicina in aggiunta alle terapie standard, 5181 alle sole cure standard e il resto ad uno degli altri trattamenti. L'età media dei partecipanti era di 65,3 anni (DS 15,7) e il tempo medio di insorgenza dei sintomi era di 8 giorni (IQR: 5-11). Il trattamento con azitromicina è durato in media 6 giorni (IQR 3-10). L'uso di altri trattamenti anti COVID-19 era simile tra i due gruppi (azitromicina e terapia standard), con più della metà dei pazienti trattato con corticosteroidi, circa un quarto con remdesivir, circa un quinto con plasma convalescente e circa un dodicesimo con tocilizumab o sarilumab.

Relativamente all'outcome primario, mortalità a 28 giorni, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi randomizzati: in entrambi i gruppi il decesso da ogni causa si è verificato nel 22% dei pazienti (561/2582 pazienti nel gruppo azitromicina vs 1162/5181 pazienti nel gruppo di confronto, RR= 0,97, con IC al 95%: 0,87-1,07; P= 0,50). Sono stati osservati risultati simili anche nelle analisi stratificate per genere, etnia, fascia d'età, tempo di comparsa dei sintomi, uso di corticosteroidi, necessità di supporto respiratorio, e anche nell'analisi esplorativa limitata a 7093 pazienti con un risultato positivo del test SARS-CoV-2 (RR: 0,95, 0,86-1,06; P= 0,38).

Relativamente agli outcome secondari, non sono emerse differenze tra il gruppo trattato con azitromicina e quello con terapia standard in termini di tempo alla dimissione ospedaliera (in media, 10 vs 11 giorni, rispettivamente), di probabilità di dimissione (in vita) entro 28 giorni (69% vs 68%, RR=1,04, 0,98-1,10; P= 0,19) e di necessità di supporto respiratorio o morte tra i pazienti che al basale non erano in ventilazione meccanica invasiva (25% vs 26%, RR: 0,95, 0,87-1,03; P= 0,24).

È stata segnalata una sospetta reazione avversa ad azitromicina: un caso di colite pseudomembranosa risolto quando il paziente è switchato al trattamento standard.

Lo studio ha evidenziato che l'aggiunta di azitromicina alle terapie standard in pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 non comporta alcun beneficio in termini né di riduzione della mortalità né della durata della degenza ospedaliera né, per coloro che non ricevevano ossigeno al basale, sul rischio di essere sottoposti a ventilazione o di decesso.

Nonostante non sia emersa nessuna problematica importante sulla sicurezza del macrolide a livello dei singoli pazienti, non si può sottovalutare il rischio a livello di sanità pubblica di antibiotico-resistenza correlato al suo uso non appropriato. Pertanto, alla luce delle nuove evidenze dello studio RECOVERY, l'uso diffuso di macrolidi, in particolare, e antibiotici, in generale, in pazienti con COVID-19 dovrebbe essere messo in discussione, eccetto nei casi di una chiara indicazione antibatterica, almeno per quanto riguarda i pazienti ricoverati in ospedale. Gli autori concludono, difatti, che lo studio non ha valutato l'effetto del macrolide nel trattamento precoce domiciliare/ambulatoriale in pazienti con COVID-19 di grado lieve.

Parole chiave: azitromicina, standard of care, COVID-19, studio RECOVERY

Conflitto di interesse: Nessun conflitto di interesse dichiarato

Riferimento bibliografico

RECOVERY collaborative group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021 Feb 13;397(10274):605-612.

Effetto della ciprofloxacina e della levofloxacina sull'intervallo QTc e sulla glicemia in pazienti diabetici e non diabetici

A cura del Dott. Andrea Ballerini

I fluorochinoloni rappresentano un'importante classe di farmaci antibatterici e sono utilizzati in tutto il mondo perché hanno un ampio spettro di attività, disponibilità di formulazioni orali ed endovenose, alta potenza, ampio volume di distribuzione e buona biodisponibilità. Tuttavia, i fluorochinoloni possono causare diversi effetti collaterali come la rottura del tendine, tossicità nervosa centrale, tossicità cardiovascolare, tossicità gastrointestinale, fototossicità, causare disturbi del metabolismo del glucosio, disturbi della pelle e ipersensibilità. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha suggerito che il rapporto tra rischi e benefici dei fluorochinoloni dovrebbero essere presi in considerazione. Effetti collaterali cardiaci come il prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) e la torsione di punta hanno portato al ritiro dal commercio di alcuni fluorochinoloni nel corso degli anni. Alcuni fluorochinoloni associati a questi effetti collaterali come la ciprofloxacina e la levofloxacina sono ancora di ampio utilizzo. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che i fluorochinoloni possano causare episodi di alterato metabolismo del glucosio (quali ipo o iperglicemia) sia nei pazienti diabetici che non diabetici. Eventi di iperglicemia sono più comuni con i fluorochinoloni rispetto ad altre classi di antibiotici. Per questo la FDA ha confermato l'attuale avvertenza sull'elevato rischio di sviluppare ipoglicemia con i fluorochinoloni, specie nei diabetici. Quando i fluorochinoloni sono usati in pazienti diabetici, si deve monitorare il livello di glucosio nel sangue. Inoltre, il diabete mellito è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari ed il prolungamento del QTc. I fluorochinoloni sono classificati in generazioni in base allo spettro di attività antimicrobica. La ciprofloxacina, un fluorochinolone di seconda generazione, è il fluorochinolone più potente, attivo contro una vasta gamma di batteri in particolare, bacilli gram-negativi aerobi. La levofloxacina è un fluorochinolone di terza generazione, ad ampio spettro, con una buona attività contro aerobi gram-positivi e gram-negativi e batteri atipici.

La levofloxacina e la ciprofloxacina sono i farmaci più utilizzati della classe dei fluorochinoloni. Questa classe di farmaci è stata più volte valutata per la sicurezza sulla funzionalità cardiaca ed omeostasi del glucosio. L'obiettivo di questo lavoro era di confrontare la levofloxacina e la ciprofloxacina somministrate per via endovenosa per valutare il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e problemi della glicemia in pazienti diabetici e non diabetici.

È stato effettuato uno studio clinico prospettico randomizzato presso l'ospedale universitario Beni - Suef nel corso di 6 mesi (da giugno 2018 a novembre 2018). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale ed i pazienti randomizzati hanno fornito il loro consenso informato scritto.

Lo studio ha incluso 200 pazienti adulti, maschi e femmine di età compresa tra 18 e 70 anni, ricoverati nell'unità di cure di media intensità nel periodo di studio, dopo aver escluso cinque pazienti a cui era stata diagnosticata di recente una malattia cardiaca e cinque pazienti che avevano ricevuto un'altra classe di antibiotici. I pazienti sono stati divisi in due gruppi uguali ed abbinati per sesso ed età. Il primo gruppo includeva 100 pazienti che avevano ricevuto levofloxacina alla dose di 750 mg / 24 ore per via endovenosa e il secondo gruppo comprendeva 100 pazienti che avevano ricevuto ciprofloxacina alla dose di 400 mg / 12 ore per via endovenosa. Entrambi i gruppi sono stati suddivisi in due sottogruppi in base alla presenza o meno di diabete (50 pazienti diabetici e 50 non diabetici pazienti). Sono stati eseguiti per ciascun paziente elettrocardiogrammi (ECG) e test della glicemia a digiuno e prima di iniziare l'antibiotico, dopo 24 ore, a 72 ore dalla prima dose e dopo 72 ore dalla cessazione dell'antibiotico.

Il QTc è stato calcolato automaticamente dal dispositivo ECG utilizzando la formula di Bazett dove $QTc = QT / \sqrt{RR}$. Intervalli $QTc > 450$ msec negli uomini e $QTc > 470$ ms nelle donne sono

stati considerati anormali. Per la FDA vi è un alto rischio di aritmia se il QTc è > 500 ms o il prolungamento QTc è > 60 ms rispetto al valore basale.

Gli eventi ipoglicemici sono stati definiti come livelli di glucosio plasmatico a digiuno <70 mg/dL, mentre gli eventi iperglicemici erano definiti da glicemia a digiuno >100 mg/dL per i pazienti non diabetici o da una glicemia a digiuno >130 mg/dL per i diabetici.

Sono stati esclusi pazienti che avevano meno di 18 anni o più di 70 anni, con un prolungamento del QTc all'ECG prima di ricevere la terapia, con malattie cardiache e in terapia con altri farmaci che producono prolungamenti del QTc come agenti antiaritmici di classe IA o III o antibiotici macrolidi che avrebbero impedito risultati accurati per la misurazione del QTc. Sono inoltre stati esclusi i pazienti con storia di allergia ai chinoloni o donne in gravidanza e in allattamento.

L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD). È stato utilizzato un test del chi-quadrato per confrontare il numero di pazienti che hanno manifestato prolungamento dell'intervallo QTc o problemi di metabolismo del glucosio tra i gruppi ciprofloxacina e levofloxacina. Le analisi per le misure ripetute di dati parametrici sono state eseguite con ANOVA con correzione di Bonferroni, mentre per i dati non parametrici sono stati usati il test di Friedman e di Wilcoxon in base alle variabili analizzate.

Lo studio non ha mostrato differenze significative tra i quattro sottogruppi per quanto riguarda i dati demografici e di analisi biochimiche al reclutamento. La levofloxacina ha prodotto un prolungamento significativo dell'intervallo QTc rispetto alla ciprofloxacina a 72 ore dall'inizio del trattamento nei pazienti con diabete ($P=0,003$), ma non nei pazienti non diabetici. La levofloxacina ha mostrato a un rischio quattro volte maggiore di prolungamento dell'intervallo QTc rispetto alla ciprofloxacina nei pazienti diabetici (95% CI; 0,89-17,9, $P=0,04$) ed un rischio maggiore di circa 1,5 volte in pazienti non diabetici (IC 95%; 0,67-3,35). Il presente studio ha mostrato che nei pazienti diabetici la somministrazione di ciprofloxacina ha prodotto un prolungamento significativo del QTc a 24 ore ($P=0,003$) e 72 ore dopo la prima dose ($P=0,003$) ed anche a 72 ore dopo la cessazione dell'antibiotico ($P=0,001$), mentre nei non diabetici ha indotto un prolungamento significativo del QTc a 72 ore dopo la prima dose ($P=0,001$) e 72 ore dopo la cessazione ($P=0,02$). La somministrazione di levofloxacina invece ha prodotto un prolungamento significativo del QTc a 24 ore e 72 ore dopo la prima dose oltre a 72 ore dopo la cessazione ($P=0,002$) nei pazienti diabetici. Mentre nei non diabetici la levofloxacina ha prodotto un prolungamento significativo del QTc a 24 ore e 72 ore dopo la prima dose, oltre a 72 ore dopo la cessazione dell'antibiotico ($P=0,03$).

Sono state osservate alterazioni dei livelli di ALT, AST, K e Mg con valori differenziali rispetto al farmaco utilizzato, le tempistiche di valutazione e la coorte di paziente considerata.

Per quanto riguarda le alterazioni del metabolismo del glucosio, la somministrazione di levofloxacina ha prodotto un'iperglicemia significativa, 72 ore dopo la prima dose rispetto alla ciprofloxacina nei pazienti diabetici ($P=0,014$), mentre la somministrazione di levofloxacina ha prodotto un'iperglicemia significativa, 24 ore dopo la prima dose rispetto alla ciprofloxacina in pazienti non diabetici ($P=0,016$). La somministrazione di levofloxacina è stata associata a un rischio 2,5 volte maggiore rispetto alla ciprofloxacina di iperglicemia nei pazienti diabetici (IC 95%; 1,056-5,9, $P=0,02$) ed un rischio di circa 1,29 volte rispetto alla ciprofloxacina in pazienti non diabetici (95% CI; 0,947-1,77).

Alterazioni iperglicemiche sono state osservate a diverse tempistiche dalla somministrazione per entrambi i farmaci, seppure con intensità differente.

La somministrazione di levofloxacina ha causato un'ipoglicemia significativa, 72 ore dopo la prima dose rispetto alla ciprofloxacina nei pazienti non diabetici ($P=0,006$). La somministrazione di levofloxacina ha causato un rischio maggiore di circa otto volte rispetto alla ciprofloxacina di ipoglicemia (IC 95%; 1-61,6, $P=0,014$) nei pazienti non diabetici.

Questo studio ha mostrato che il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc era più alto con la levofloxacina rispetto alla ciprofloxacina nei pazienti diabetici e non diabetici. La levofloxacina è stata associata a un rischio maggiore di iperglicemia rispetto alla ciprofloxacina nei diabetici e nei non diabetici. Mentre il rischio di ipoglicemia era maggiore con la levofloxacina rispetto alla ciprofloxacina nei soggetti non diabetici

Il meccanismo alla base dell'allungamento dell'intervallo QT indotto dai fluorochinoloni è dovuto al blocco del canale del potassio voltaggio dipendente, in particolare del canale IKr, importante nella ripolarizzazione del ventricolo. Tutti i fluorochinoloni sono antagonisti di questo canale e possono risultare in un prolungamento del QT.

I fluorochinoloni sono associati ad alterazioni della glicemia che possono dipendere da diversi meccanismi, quali un aumentato livello di epinefrina nel corso del trattamento, un blocco dei canali del potassio ATP-dipendenti presenti nelle cellule beta pancreatiche o disturbando l'azione del trasportatore del glucosio GLUT1, che ha ruoli nel metabolismo del glucosio del sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici.

Parole chiave:

Levofloxacin, ciprofloxacin, intervallo QTc, glicemia.

Conflitto di interessi:

Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interesse per questo articolo.

Riferimenti bibliografici:

Saad NA, Elberry AA, Samy Matar H, Hussein RRS.

Effect of ciprofloxacin vs levofloxacin on QTc-interval and dysglycemia in diabetic and non-diabetic patients.

Int J Clin Pract. 2021;00:e14072. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14072>

Cemiplimab in monoterapia per il trattamento in prima linea del Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (NSCLC) in stato avanzato con espressione PD-L1 almeno del 50%: un trial randomizzato di fase 3, controllato, multicentrico, mondiale e open-label

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

Gli inibitori della morte cellulare programmata (PD-1) e dei ligandi della morte cellulare programmata (PD-L1), sia in monoterapia che in combinazione con chemioterapia o altra immunoterapia, sono diventati una componente chiave del trattamento sistemico del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, dall'Inglese "Non Small Cell Lung Cancer"), non esprimenti aberrazioni per il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), la chinasi ALK (anaplasti lymphoma kinase) o dell'oncogene C-ROS 1 (ROS1).

Sebbene gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) abbiano trasformato il panorama terapeutico in questa malattia, specialmente nei pazienti senza aberrazioni EGFR, ALK o ROS1, è ancora presente la necessità di opzioni di trattamento aggiuntive che migliorino la sopravvivenza. In tal senso, una possibilità è rappresentata dall'ottimizzazione dei trattamenti non chemioterapici nei pazienti con elevata espressione di PD-L1, dato che tali regimi che potrebbero evitare la tossicità associata ai farmaci tradizionali.

La FDA statunitense ha già approvato Pembrolizumab (anti PD-1) e Atezolizumab (anti PD-L1) come monoterapia nel NSCLC, però è necessario ampliare le opzioni di trattamento aggiuntive, con minori effetti avversi dei chemioterapici. Poiché circa il 25-35% dei casi di NSCLC avanzato risulta positivo per PD-L1 nel 50% delle cellule tumorali, in questo studio (denominato EMPOWER-Lung 1) è stato sperimentato l'impiego di Cemiplimab (anti PD-1) in monoterapia ed in prima linea, in pazienti con NSCLC con un'espressione di PD-L1 di almeno il 50% delle cellule tumorali ed è stato confrontato al trattamento con varie linee chemioterapiche.

Lo studio è stato effettuato valutando 3662 pazienti e successivamente sono stati arruolati e randomizzati 710 pazienti, provenienti da 138 cliniche di 24 Paesi. I pazienti eleggibili avevano un'età pari o superiore a 18 anni, affetti da NSCLC allo stadio IIIB o IIIC istologicamente o citologicamente confermato oppure in stadio IV squamoso o non squamoso con PD-L1 espresso in almeno il 50% delle cellule tumorali (le malattie allo stadio IIIB o IIIC non erano candidate per la chemioradioterapia definitiva, mentre le malattie allo stadio IV non erano trattate; tuttavia, i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante o neoadiuvante

erano eleggibili secondo i criteri di arruolamento). Inoltre, i pazienti dovevano essere in buone condizioni generali di salute (ECOG 0-1), avere un'adeguata funzionalità d'organo e mostrare almeno una lesione della malattia misurabile. I pazienti con metastasi al SNC clinicamente stabili e adeguatamente trattate, epatite B o C controllata o HIV sono stati arruolati nello studio. Al contrario, non sono stati ammessi al trattamento pazienti non fumatori (definito come ≤ 100 sigarette in una vita), presenza di metastasi cerebrali attive o non trattate, tumori positivi per mutazioni EGFR, traslocazioni ALK o fusioni ROS1, malattia autoimmune attiva, nota o sospetta che ha richiesto un trattamento sistemico durante i 2 anni precedenti, ed infine un'infezione incontrollata da HBV, HCV o HIV.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) alla monoterapia con cemiplimab o alla chemioterapia (decisa prima della randomizzazione) scelta dallo sperimentatore. La randomizzazione è stata stratificata in base all'istologia del tumore del paziente (squamoso vs non squamoso) e alla regione geografica (Europa, Asia o resto del mondo).

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere cemiplimab 350 mg somministrato per via endovenosa in infusione di 30 minuti ogni 3 settimane (per un massimo di 108 settimane), senza possibilità di modificare la dose di cemiplimab. Il pemetrexed di mantenimento era consentito solo secondo lo standard di cura. I trattamenti sono stati continuati per la durata o il numero di cicli specificati o fino a progressione di malattia. I pazienti assegnati in modo casuale a cemiplimab che avevano una progressione di malattia, sono stati autorizzati a continuare cemiplimab con l'aggiunta di quattro cicli di chemioterapia specifica per l'istologia della malattia.

Le valutazioni radiografiche del tumore sono state effettuate ogni tre cicli, alla settimana 9, e successivamente ogni 9 settimane fino a progressione. I pazienti sono stati seguiti 2-4 settimane dopo l'ultima dose del trattamento in studio, poi 6 settimane dopo l'ultimo follow-up e successivamente ogni 9 settimane per il primo anno e seguiti per la sopravvivenza ogni 3 mesi.

Gli endpoint primari valutati, sono stati sia la sopravvivenza globale (overall survival, OS, definita come il tempo intercorrente tra la randomizzazione ed il decesso per qualsiasi causa) e che la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS, ovvero il tempo trascorso dalla randomizzazione alla data della prima progressione di malattia documentata). Gli endpoint secondari valutati sono stati il tasso di risposta obiettiva (proporzione di pazienti con una migliore risposta globale completa o parziale confermata), la durata della risposta, la qualità della vita (health-related quality of life, HRQoL) e la sicurezza di cemiplimab in confronto alla chemioterapia. Per protocollo, un obiettivo esplorativo includeva la valutazione della correlazione tra la proporzione PD-L1 al basale e l'efficacia di cemiplimab.

La durata mediana complessiva del follow-up è stata di 10,8 mesi per cemiplimab e 10,9 mesi per la chemioterapia, mentre 129 (46%) dei 283 e 45 (16%) dei 280 pazienti stavano ancora assumendo cemiplimab o chemioterapia al momento della valutazione ad interim dei risultati dello studio (cut-off dei dati). La probabilità stimata di OS dal basale fino a 24 mesi è stata del 50% per cemiplimab e del 27% per la chemioterapia; il farmaco in sperimentazione ha anche migliorato significativamente la PFS [hazard ratio (HR) 0,54; 0,43-0,68; $p < 0,0001$]. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 8,2 mesi (95% CI 6,1-8,8) con cemiplimab rispetto a 5,7 mesi (4,5-6,2) con chemioterapia. La probabilità stimata di PFS dal basale fino a 12 mesi era del 41% per cemiplimab e del 7% per la chemioterapia. La durata mediana della risposta è stata di 16,7 mesi (IC al 95% 12,5-22,8) per cemiplimab e di 6,0 mesi (4-3-6,5) per la chemioterapia.

I benefici in termini di OS e PFS con cemiplimab sono stati evidenti in tutti i sottogruppi esaminati, ad eccezione della OS nelle pazienti di sesso femminile e per i pazienti arruolati in Asia.

L'analisi esplorativa dell'espressione di PD-L1 ha mostrato che esiste una correlazione significativa tra l'entità dell'espressione del biomarcatore e l'entità della risposta tumorale (secondo la misurazione delle lesioni tumorali), così come con i miglioramenti incrementali negli endpoint di sopravvivenza oggetto di studio. Gli eventi avversi emergenti col trattamento (TEAE) di grado 3-4 erano più frequenti nei pazienti trattati con chemioterapia piuttosto che nei pazienti trattati con cemiplimab (rispettivamente, 39% e 28%), sebbene la percentuale di pazienti sofferenti per TEAE correlati ai farmaci fosse simile nei due bracci dello studio.

Al contrario, il braccio cemiplimab è risultato associato ad un minor numero di AE correlati al trattamento (TRAE) rispetto al braccio chemioterapia (57% e 89% dei pazienti per ciascun

braccio, rispettivamente), e con minor incidenza di TRAE grado 3-4 (rispettivamente 12% e 37%). Gli eventi che hanno portato alla morte sono stati considerati correlati al trattamento nel 3% dei pazienti trattati con cemiplimab (miocardite autoimmune, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiopolmonare, arresto cardiorespiratorio, nefrite, insufficienza respiratoria, shock settico, iperprogressione tumorale) e nel 2% di quelli trattati con chemioterapia (polmonite, embolia polmonare, arresto cardiaco, ascesso polmonare e infarto miocardico). Infine, gli eventi avversi immuno-correlati (irAE) sono stati registrati nel 17% e nel 2% dei pazienti in trattamento con cemiplimab e con chemioterapia, rispettivamente.

Nello studio EMPOWER-Lung 1, cemiplimab si è dimostrato più efficace rispetto alla chemioterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC con positività a PD-L1 di almeno il 50% delle cellule tumorali in assenza di aberrazioni di EGFR, ALK o ROS1. Il trattamento con cemiplimab ha determinato un miglioramento significativo di OS e PFS, riducendo il rischio di morte del 43,4% nella popolazione esprimente il PD-L1 e del 32,4% nella popolazione "intent-to-treat". Questi risultati sono coerenti con quelli riportati in letteratura per pembrolizumab e atezolizumab.

Inoltre, i dati del presente studio suggeriscono che i pazienti con positività a PD-L1 $\geq 90\%$ potrebbero essere candidati ideali per la monoterapia con cemiplimab, poiché questa opzione potrebbe fornire il rapporto rischio-beneficio più favorevole rispetto a una combinazione cemiplimab-chemioterapia.

Conflitti d'interesse: Gli autori hanno dichiarato i loro potenziali conflitti di interesse e sono consultabili direttamente nel testo dell'articolo

Riferimenti bibliografici: Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüröğlü M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:592-604.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2).

Risultati preliminari dello studio FASM, un progetto italiano di Farmacovigilanza Attiva in corso

A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante mediata dall'infiammazione che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC) causata da una disregolazione immunitaria associata a fattori genetici e ambientali come l'Epstein-Barr virus e il fumo di sigaretta. Il ruolo potenziale della Vitamina D nelle malattie neurologiche, inclusa la SM, non è stato chiarito e rimane controverso. La SM colpisce approssimativamente 2.5 milioni di persone nel mondo in particolare le donne con un'età tra i 20-40 anni. Anche se la forma di SM più comune è la SM recidivante-remittente (SM-RR), la maggior parte dei pazienti sviluppa nel tempo una forma cronica progressiva chiamata SM progressiva. I farmaci utilizzati per il trattamento della SM sono chiamati terapie modificanti la malattia (DMTs) e ad oggi sono molte le alternative terapeutiche grazie all'arrivo sul mercato di farmaci innovativi. Dopo l'approvazione negli anni 90 degli interferoni iniettabili (IFNs) sono arrivati nuovi farmaci quali glatiramer acetato (2001), natalizumab (2006), fingolimod (2011), alemtuzumab e teriflunomide (2013), dimetil fumarato (2014), cladribina e ocrelizumab (2017). I DMTs hanno diverse proprietà farmacodinamiche, per esempio immunomodulatorie o antinfiammatorie e di conseguenza diversi profili di efficacia e tollerabilità. I farmaci utilizzati in prima linea (IFNs β , glatiramer acetato, dimetil fumarato e teriflunomide) hanno una efficacia moderata e un alto profilo di sicurezza mentre quelli di seconda linea sono associati ad una maggiore efficacia ma a un aumento del rischio per la sicurezza. Sebbene reazioni avverse gravi a carico di questi farmaci (ADRs) siano rare, sono emersi alcuni problemi di sicurezza che riguardano i medicinali più recentemente autorizzati.

Considerando che molti DMTs sono stati approvati recentemente, le attività della

farmacovigilanza sono fondamentali per raccogliere nuovi dati sulla sicurezza e implementare la conoscenza sul profilo beneficio-rischio di questi farmaci. Per questo lo studio FASM, progetto di farmacovigilanza attiva in corso in Campania, ha come obiettivo primario di analizzare le ADRs correlate ai DMTs che sono state identificate durante la normale pratica clinica. In questa relazione saranno presentati i risultati preliminari.

Dal settembre del 2018, i neurologi che hanno aderito al progetto FASM, hanno iniziato a raccogliere le ADRs nei pazienti in trattamento con un DMT, compilando le schede di segnalazione avversa spontanea (ICSRs) approvate da AIFA. Le ICSRs sono inviate ai Responsabili Locali di Farmacovigilanza di riferimento e inserite da quest'ultimi nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Ad oggi sono state raccolte 272 ICSRs che riportano come farmaco sospetto un DMT nel trattamento della SM. Gli outcome sono stati classificati come favorevoli (61% delle ICSRs) e sfavorevoli (21% delle ICSRs). Nel 99% delle ICSRs (269) non sono stati indicati come sospetti altri farmaci per il trattamento della SM; nel 31.6% delle ICSRs sono stati riportati farmaci concomitanti. Il 53% delle ICSRs riportavano come farmaci sospetti dimetil fumarato (n=41), fingolimod (n=62) e IFN beta 1a (n=41). Le Classificazioni per Sistemi e Organi (SOC) più riportate sono "Patologie del sistema emolinfopoietico", "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", "Infezioni e infestazioni", "Tumori benigni, maligni e non specificati" e "Patologie gastrointestinali". La media del tempo di insorgenza dell'evento (TTE) espresso in giorni è di 117 per il dimetil fumarato, 1058 per fingolimod e 413 per IFN beta 1a. Stratificando i valori dei TTE per le SOC possono essere evidenziate alcune differenze: le ADRs appartenenti alla SOC "Patologie del sistema emolinfopoietico", insorgono prima nel trattamento con dimetil fumarato (224 giorni) rispetto al fingolimod (1227 giorni) e INF beta 1a (1518 giorni). La stessa osservazione può essere fatta per le ADRs della SOC "Infezioni e infestazioni" che insorgono con una media del TTE di 943 giorni per dimetil fumarato rispetto ai 1486 giorni di fingolimod. Le ADRs della SOC "Tumori benigni, maligni e non specificati" insorgono prima nei pazienti in trattamento con fingolimod (1589 giorni) rispetto al INF beta 1a (3681). Il numero maggiore di segnalazioni per questi DMTs non è indice di una minore sicurezza ma piuttosto di un maggiore utilizzo rispetto agli altri, come dimostra uno studio sulla farmacoutilizzazione dei DMTs nella SM condotto in Veneto.

Rispetto alla distribuzione delle ADRs per gravità non sono state individuate differenze sostanziali (50.7% of ICSRs riportano ADRs non gravi vs. 49.3% of ICSRs riportano ADRs gravi) ma alcune differenze possono essere individuate se consideriamo i singoli DMTs sospetti. Le ADRs gravi sembrano essere associate maggiormente ad alemtuzumab, cladribina, fingolimod e natalizumab. Infatti tra le 6 segnalazioni identificate come gravi, 3 coinvolgono uno dei farmaci sopra citati. In particolare sono state identificate 3 ICSRs "grave-morte" e 3 ICSRs "grave-pericolo di vita"; per tutte le segnalazioni l'algoritmo di Naranjo è stato valutato come "possibile". Di queste 6, 2 schede hanno codificato come Preferred Term (PT) "Nato prematuro" con esito di decesso. A questo proposito è ben noto come l'uso dei farmaci per la SM durante la gravidanza rappresenti motivo di preoccupazione data la scarsità di informazioni su questa popolazione fragile. Uno studio retrospettivo su 15 nascite da madri in terapia con natalizumab ha dimostrato che le complicazioni si presentavano comunemente al secondo e terzo trimestre ma senza ripercussioni sulla mortalità o morbilità. Come sottolinea un consenso rilasciato in UK, è consigliato che l'ultima dose di natalizumab durante la gravidanza sia nella 34° settimana e di riprendere il trattamento subito dopo il parto. L'altra scheda ha come farmaco sospetto il glatiramer acetato che sorprendentemente dai dati di letteratura è indicato come tra i farmaci più sicuri da utilizzare durante la gravidanza, data l'incapacità di interferire con la fertilità, la gravidanza e gli esiti sul feto. Le altre 4 schede riguardano 1 un "distress respiratorio" da ocrelizumab, 1 "meningite batterica e polmonite" e 1 "encefalite autoimmune" da alemtuzumab e 1 "encefalite limbica" da fingolimod.

Lo sviluppo di nuovi ed efficaci DMTs per il trattamento della SM ha cambiato totalmente lo scenario terapeutico sia per i neurologi che per i pazienti. Uno stretto monitoraggio del loro profilo di sicurezza è fortemente raccomandato, soprattutto se consideriamo che questi farmaci possono essere associati ad ADRs gravi. Ci aspettiamo che i risultati di questo studio, una volta terminato, possano portare nuove conoscenze sui profili di sicurezza dei DMTs per un utilizzo appropriato. Questo permetterà di redigere nuove raccomandazioni sia per i

neurologi che per i pazienti.

Parole chiave: sclerosi multipla, terapie modificanti la malattia, sicurezza, reazioni avverse ai farmaci, studio FASM, progetto di farmacovigilanza

Conflitto di interesse: G.T. Maniscalco ha ricevuto un compenso personale da Serono, Biogen, Novartis, Roche e TEVA per parlare in pubblico e comitati consultivi. G. Lus ha ricevuto borse di ricerca e onorari come relatore e membro dei comitati consultivi di: Bayer, Biogen Idec, Merck Serono, Novartis, Sanofi Genzyme, Teva, Almirall, Allergan, Merz, Ipsen, Roche. G. Tedeschi ha ricevuto borse di ricerca e onorari da relatore da Biogen, Novartis, Merck, Teva, Lilly, Abbvie, Allergan, Sanofi e Mylan. M. Triassi ha ricevuto borse di ricerca e onorari di: GlaxoSmithKline, Pfizer e Novartis. L. Sinisi ha ricevuto onorari da relatore e/o borse di viaggio di Merck Serono, Biogen, Teva, Novartis, Almirall, Sanofi Genzyme. R. Docimo ha ricevuto onorari come relatore e membro dei comitati consultivi di: Merck Serono, Roche.

Riferimento bibliografico: Giorgia Teresa Maniscalco, Vincenzo Brescia Morra, Ciro Florio, Giacomo Lus, Gioacchino Tedeschi, Maddalena Cianfrani, Renato Docimo, Stefania Miniello, Felice Romano, Leonardo Sinisi, Daniele L. A. Spitaleri, Giuseppe Longo, Ugo Trama, Maria Triassi, FASM Group, Cristina Scavone e Annalisa Capuano. Preliminary Results of the FASM Study, an On-Going Italian Active Pharmacovigilance Project Pharmaceuticals (Basel). 2020 Dec 15;13(12):466. doi: 10.3390/ph13120466.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Dispositivi intrauterini a base di Levonorgestrel versus quelli in rame per la contraccezione d'emergenza

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

In tutto il mondo, le donne ricorrono a diversi metodi di contraccezione d'emergenza per diminuire il rischio di gravidanza in seguito a rapporti sessuali non protetti. Negli Stati Uniti, la FDA ha approvato come metodi solamente l'assunzione orale di levonorgestrel o ulipristal acetato. Il primo, un agonista progestinico di seconda generazione, è il principio attivo della cosiddetta pillola del giorno dopo, usato anche nella terapia ormonale sostitutiva post-menopausa. Il secondo, appartenente alla classe dei modulatori selettivi del recettore del progesterone, è considerato un contraccettivo d'emergenza con efficacia pari al 98% entro le 120 ore da rapporto sessuale non protetto. Sebbene il dispositivo intrauterino (IUD) in rame anche noto come spirale non sia stato approvato dalla FDA, ci sono prove sostanziali che ne dimostrano un'efficacia maggiore rispetto ai contraccettivi orali. Tuttavia, nella scelta dello IUD, le donne sembrano preferire maggiormente il dispositivo a rilascio di levonorgestrel probabilmente per il minor sanguinamento mestruale e il ridotto disagio. Se da un lato la varietà di strategie contraccettive favorisce un maggior grado di soddisfazione nelle donne nell'evitare gravidanze indesiderate, dall'altro si tende a consigliare una contraccezione rapida con trattamenti orali concomitanti all'emergenza.

Uno studio di coorte preliminare e prospettico che ha offerto come contraccezione d'emergenza lo IUD a rilascio di levonorgestrel 52 mg, con associata terapia orale di levonorgestrel, o lo IUD in rame, ha dimostrato una chiara preferenza per l'impiego di IUD a levonorgestrel. Tra le 121 persone che hanno scelto lo IUD a rilascio di levonorgestrel con concomitante terapia di levonorgestrel, il rischio di fallimento della contraccezione d'emergenza è risultato legato all'alta percentuale di rapporti sessuali non protetti e ad un indice di massa corporea > di 25, dunque non attribuibile all'inefficacia del levonorgestrel stesso che sembra interferire direttamente con il trasporto, la capacitazione, la reazione acrosomiale dello sperma ed il suo trasferimento nell'ovidotto.

Scopo del presente studio randomizzato controllato è stata la determinazione in un intervallo di un mese dell'efficacia dello IUD a rilascio di levonorgestrel 52 mg versus quello di rame per la contraccezione d'emergenza.

A partire da agosto 2016 fino a dicembre 2019, i ricercatori dell'University of Utah (Salt Lake City, Utah, USA) hanno coinvolto sei diversi ospedali con servizio clinico di consultorio familiare per il reclutamento e la randomizzazione dei pazienti in due gruppi esposti al trattamento con IUD a base di levonorgestrel da 52 mg (IUD-L; Liletta, Medicines360) o a base di rame (IUD-rame; T380A, ParaGard, Teva Women's Health). Come criteri di inclusione sono state scelte donne di età fra i 18 e i 35 anni (fascia di età che assicura una minor probabilità di squilibrio del ciclo mestruale) che hanno richiesto una terapia di contraccezione d'emergenza entro le 120 ore da un rapporto sessuale non protetto al fine di prevenire l'insorgenza di una gravidanza nei successivi 12 mesi, con test di gravidanza negativo prima dell'inizio dello studio, storia di ciclo mestruale regolare e data nota dell'ultimo ciclo, così da poter calcolare la distanza temporale fra il rapporto sessuale non protetto e l'uso di IUD. Come criteri di esclusione sono stati selezionati: allattamento, sanguinamento vaginale di causa sconosciuta, altri metodi contraccettivi, infezione intrauterina nei 3 mesi precedenti (inclusa quella da *Neisseria gonorrhea* non trattata o da *Chlamydia trachomatis* nei 30 giorni precedenti), allergia al rame, uso di contraccettivi orali d'emergenza nei 5 giorni precedenti, anomalie note della cavità uterina. Il primo follow-up è durato 1 mese, dopo il quale le pazienti sono state sottoposte a test di gravidanza sulle urine ed informate sul tipo di IUD impiantato. Le partecipanti sono state seguite per un periodo di 6 mesi durante il quale sono stati valutati periodicamente eventuali episodi di interruzione dell'uso di IUD, il grado di soddisfazione, presenza di dolore, sanguinamento o altri eventi avversi. Come outcome primario è stato scelto l'insorgenza di gravidanza determinata con test urinario positivo e con esame ecografico per stabilire la data di concepimento e la causa di rapporti sessuali non protetti nei 5 giorni precedenti l'impianto.

Da un'iniziale coorte di 10.317 donne trattate con contraccezione d'emergenza, sono state escluse 805 per età < a 18 anni, 547 per la presenza di caratteristiche non comprese nei criteri di inclusione e 8.247 per rifiuto alla partecipazione dello studio, preferendo l'impiego di contraccettivi orale. Delle 718 rimanenti, 711 sono state sottoposte a randomizzazione e assegnate casualmente al gruppo con IUD-L o al gruppo con IUD-rame. Per cause diverse, sono state alla fine trattate e seguite un totale di 290 donne nel gruppo IUD-L e di 300 donne nel gruppo IUD-rame. Le caratteristiche delle partecipanti sono risultate paragonabili, eccetto che per la motivazione del ricorso alla contraccezione, con una media di 2,1 rapporti sessuali non protetti nei 5 giorni precedenti all'impianto di IUD. Nel mese successivo, il test di gravidanza è stato eseguito dal 27% delle donne a casa, dal 10,3% in clinica e dal 55,25 in entrambi i luoghi. Ad un mese dall'impianto di IUD-L, una sola paziente (0,3%, IC95%:0,01 - 1,7) è andata incontro a gravidanza in seguito ad un rapporto non protetto nelle 48 ore prima del posizionamento dello IUD, come confermato da esame ecografico mentre nessuna donna (IC95%:0-1,1) nel gruppo con IUD-rame. La differenza assoluta tra i gruppi in entrambe le analisi è risultata pari a 0,3 punti percentuali (IC95%: -0,9 - 1,8), coerente con la non inferiorità dello IUD-L rispetto allo IUD-rame. La gravidanza si è conclusa con un aborto spontaneo a 10 settimane, con il dispositivo ancora inserito. Una partecipante con IUD-rame ha subito l'espulsione ed il suo reinserimento il giorno stesso, invece una paziente con IUD-L ha scelto di sostituirlo con IUD-rame. Il 5,2% delle donne con IUD-L ed il 4,9% di quelle con IUD-rame ha richiesto assistenza medico-specialistica per eventi avversi nel primo mese dopo l'impianto, a suggerire che lo IUD-L non è inferiore in termini di efficacia e tossicità allo IUD-rame nella contraccezione d'emergenza. A differenza della terapia orale con levonorgestrel, l'efficacia dello IUD-L per la contraccezione d'emergenza non sembra essere influenzata da alti livelli di indice di massa corporea. Nonostante i limiti di efficacia dei contraccettivi somministrati per via orale in caso di emergenza alle partecipanti, esposte a rapporti sessuali non protetti nel periodo di 6-14 giorni prima dell'impianto di IUD, è stato riscontrato un tasso di casi di gravidanza inferiore rispetto a quello previsto.

Pur essendo stato sovrastimato il numero di donne che avrebbe partecipato al follow-up di un mese, il numero di gravidanze in donne con IUD-L è risultato inferiore a quanto ipotizzato ed è inoltre stato possibile raggiungere l'outcome primario basato sull'esecuzione del test di gravidanza sulle urine nel 92,5% (590) dei 638 partecipanti. I test di gravidanza non segnalati sono stati registrati come assenza di gravidanza e non come aborti perché quasi certamente sarebbero stati registrati dalla clinica responsabile delle cure alle partecipanti dello studio.

Come limiti del trial sono stati indicati i) un eventuale bias di selezione dal momento che circa il 7% delle donne di solito richiede la contraccezione d'emergenza nei consultori coinvolti nello studio; ii) la facilità di ricevere velocemente la prescrizione di terapia orale di levonorgestrel piuttosto di aspettare tempi più lunghi per l'impianto di IUD; iii) la non trasferibilità dei risultati a donne di fascia di età < a18 anni o superiore > a 35 anni e con ciclo mestruale irregolare. Pur considerando queste limitazioni, il presente studio randomizzato multicentrico ha dimostrato che lo IUD a base di levonorgestrel 52 mg non è risultato inferiore allo IUD in rame per la contraccezione d'emergenza.

Parole chiave: dispositivo intrauterino, contraccettivo d'emergenza, levonorgestrel.

Conflitto d'interesse: Alcuni autori sono consulenti di ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Turok DK, et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med.* 2021;384(4):335-344. doi: 10.1056/NEJMoa2022141.

Mortalità in seguito ad impianto di dispositivo rivestito di Paclitaxel nell'arteriopatia periferica

A cura della Dott.ssa Era Gorica e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La malattia arteriosa periferica è caratterizzata da un ridotto flusso di sangue agli arti inferiori dovuto ad arteriopatia ostruttiva. La chirurgia endovascolare è di solito indicata per prevenire amputazioni e alleviare i sintomi, ma è associata ad un rischio tangibile di restenosi post procedurale che può compromettere la pervietà a lungo termine del vaso. Il diterpene naturale paclitaxel, estratto originariamente dal *Taxus brevifolia*, è un farmaco con azione antiproliferativa che viene utilizzato per il rivestimento di palloni e stent, approvati dall'Unione Europea e dagli Stati Uniti per interventi di angioplastica. I dispositivi rivestiti di farmaco riducono il rischio di restenosi e di reintervento chirurgico, ma pur essendo stati ampiamente usati, non sono ancora stati dimostrati i loro effetti su end-point clinici relativi al paziente, come il tasso di amputazione e la qualità di vita in termini di stato di salute. Lo Swedish Drug Elution Trial in Peripheral Arterial Disease (SWEDEPAD) è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, basato su dati ricavati da registri, volto a determinare se l'impiego di dispositivi a rilascio di farmaco possano ridurre l'incidenza di amputazione in pazienti con ischemia cronica critica per gli arti inferiori e la qualità di vita in soggetti con claudicatio intermittens.

Una recente meta-analisi ha evidenziato un aumentato rischio tardivo di morte associato all'uso di dispositivi rivestiti di paclitaxel. Questa scoperta ha causato una dibattuta preoccupazione sulla sicurezza a lungo termine di questi dispositivi tanto da determinare il 10 dicembre 2018 la sospensione temporanea del reclutamento dei pazienti nello studio SWEDEPAD. Al fine di determinare la sicurezza dei dispositivi rivestiti di paclitaxel in interventi di angioplastica periferica, la commissione deputata al monitoraggio dei dati e della sicurezza dello studio SWEDEPAD ha raccomandato un'analisi ad interim non programmata di tutte le cause di morte dopo un periodo prolungato di follow-up.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la mortalità per tutte le cause in pazienti con malattia arteriosa periferica, arruolati nello studio SWEDEPAD e trattati con dispositivi endovascolari rivestiti di paclitaxel.

Lo studio clinico SWEDEPAD ha coinvolto 22 centri di chirurgia vascolare in Svezia che hanno selezionato, arruolato, randomizzato e seguito soggetti adulti con malattia arteriosa periferica sintomatica, clinicamente confermata e causata da una nuova o ricorrente stenosi, limitante il flusso (definita come un restringimento del lume vasale >50%), o con occlusione dell'albero arterioso infrainguinale, e che sono eleggibili per trattamento di angioplastica periferica. I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due coorti poi successivamente randomizzate separatamente: soggetti con ischemia critica per gli arti inferiori e soggetti con claudicatio

intermittens. Come criteri di esclusione sono stati scelti: assenza del codice numerico di identificazione di cittadino svedese, ischemia acuta degli arti inferiori, aneurisma nel letto vascolare infrainguinale, precedente partecipazione allo studio o partecipazione concomitante ad altro studio interventistico che coinvolge lesioni in distretti infrainguinali. In ogni centro di sperimentazione, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con un dispositivo rivestito di farmaco paclitaxel o con un dispositivo non rivestito, approvato dall'Unione Europea e con marchio CE per chirurgia endovascolare delle arterie periferiche. In caso di lesioni target in più segmenti di vasi, l'assegnazione del trattamento è stata applicata a tutte le lesioni trattate. I soggetti dello studio sono stati seguiti secondo le procedure di follow-up Swedvasc, che includono visite al centro a 30 giorni e ad 1 anno dopo la procedura di rivascolarizzazione. Tutti i reinterventi e le procedure aggiuntive con dispositivi rivestiti di paclitaxel diversi dalla rivascolarizzazione indice sono stati registrati nella piattaforma web Swedvasc, collegata al registro nazionale della popolazione svedese, consentendo così di effettuare aggiornamenti continui sulla mortalità per tutte le cause al database dello studio. Pertanto, è stato possibile monitorare lo stato vitale di ogni paziente e regolarmente aggiornarlo durante il follow-up a lungo termine. La mortalità per tutte le cause è stata scelta come endpoint di questa analisi ad interim non pianificata. Per le due coorti dello studio sono stati selezionati endpoint di efficacia primaria diversificati: l'incidenza di amputazioni maggiori per la coorte di pazienti con ischemia critica per gli arti inferiori dopo almeno 1 anno di follow up, e la qualità di vita in termini di stato di salute per la coorte di pazienti con claudicatio intermittens sempre ad 1 anno di follow up. La mortalità per tutte le cause è stata invece inclusa come endpoint secondario nel protocollo dello studio per ognuna delle coorti.

Quando è stata eseguita l'analisi, 2289 soggetti sono risultati assegnati in modo casuale al trattamento, di cui 1149 pazienti con dispositivo rivestito di farmaco e 1140 pazienti con dispositivo non rivestito. La randomizzazione è stata eseguita stratificando gli individui in base alla gravità della malattia (1480 pazienti con ischemia cronica degli arti inferiori e 809 con claudicatio intermittens). Nessun paziente è stato perso al follow-up. Il paclitaxel è stato utilizzato come agente di rivestimento per tutti i dispositivi rivestiti di farmaco. Durante un periodo di follow-up medio pari a 2,49 anni, 574 pazienti sono morti, inclusi 293 pazienti (25,5%) del gruppo con dispositivo rivestito di farmaco e 281 pazienti (24,6%) del gruppo con dispositivo non rivestito (hazard ratio=1,06; IC95%:0,92-1,22). Ad 1 anno, la mortalità per tutte le cause è risultata pari a 10,2% (117 pazienti) nel gruppo con dispositivi rivestiti di farmaco e a 9,9% (113 pazienti) nel gruppo con dispositivi non rivestiti. Durante l'intero periodo di follow-up, non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di morte nella coorte di pazienti con ischemia cronica degli arti inferiori (33,4% [249 pazienti] trattati con dispositivo rivestito di farmaco versus 33,1% [243 pazienti] con dispositivo non rivestito) o tra quelli con claudicatio intermittens (10,9% [44 pazienti] versus 9,4% [38 pazienti]).

In conclusione, i risultati di questo studio randomizzato non hanno evidenziato differenze in termini di mortalità per tutte le cause nei pazienti affetti da malattia arteriosa periferica trattati con dispositivi rivestiti di paclitaxel o con dispositivi senza rivestimento nel periodo di 1-4 anni di follow-up.

Parole chiave: malattia arteriosa periferica, dispositivo rivestito di paclitaxel, angioplastica.

Conflitto d'interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da ditte di dispositivi o farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Nordanstig J et al. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2538-2546. doi: 10.1056/NEJMoa2005206.

Studio randomizzato sull'uso della maschera laringea nella rianimazione neonatale
A cura della Dott.ssa Cristina Luceri

Tra gli obiettivi di sviluppo sostenibile da realizzare a livello globale in tutti i Paesi membri dell'ONU entro il 2030, c'è la riduzione della mortalità neonatale a meno di 12 casi su 1000 nati vivi. Migliorare i risultati della rianimazione neonatale è fondamentale per raggiungere questo obiettivo, circa 7 milioni di neonati in tutto il mondo hanno infatti bisogno di rianimazione alla nascita e l'asfissia è la terza causa di morte neonatale, causando circa 700.000 decessi ogni anno. La ventilazione con maschera facciale è il metodo di rianimazione più comune nei casi di asfissia alla nascita, tuttavia, con questo dispositivo, non è sempre facile mantenere una corretta ventilazione e sono descritti casi di perdita di erogazione dalla maschera, ostruzione delle vie aeree e scarsa espansione del torace. La ventilazione viene comunemente iniziata con una maschera facciale, seguita da intubazione endotracheale in caso di difettosa ventilazione o necessità prolungata di supporto ventilatorio. L'intubazione endotracheale è la manovra più difficile nel corso di una rianimazione neonatale e il tasso di successo può variare dal 24% tra gli specializzandi all'86% nel caso di specialisti esperti. Le linee guida internazionali suggeriscono l'uso della maschera laringea (LMA) in caso di difettosa ventilazione a pressione positiva con maschera facciale durante rianimazione neonatale o se l'intubazione è risultata fallimentare o eseguibile. Diversi studi suggeriscono che la ventilazione a pressione positiva eseguita con LMA sia sicura nella maggior parte dei casi, riducendo così la necessità di intubazione. La ventilazione con LMA senza bracciale, in particolare, ha potenziali vantaggi rispetto alla ventilazione con maschera facciale per la rianimazione neonatale nei paesi a basso reddito, consentendo di demandarne l'uso a personale non medico; tuttavia, non sono disponibili dati sulla sua efficacia in termini di riduzione della mortalità e morbilità di neonati con asfissia.

Scopo del presente studio di fase 3 è stata la valutazione dell'uso di LMA rispetto alla maschera facciale sulla riduzione della mortalità e morbilità di neonati con asfissia, quando utilizzate come dispositivi primari per la rianimazione neonatale da parte di ostetriche in un paese a basso reddito.

Questo studio di superiorità, randomizzato di fase 3, in aperto, controllato, si è svolto presso il Mulago National Hospital di Kampala, Uganda, ed ha coinvolto neonati con età gestazionale stimata di almeno 34 settimane e/o peso alla nascita di almeno 2000 g, che richiedevano ventilazione a pressione positiva. I soggetti sono stati divisi in due gruppi paralleli e trattati con rianimazione con LMA (i-gel, taglia 1, Intersurgical) o con maschera facciale (rotonda, in silicone, misura 1, Laerdal Medical). Prima dell'inizio della sperimentazione, tutte le ostetriche coinvolte nella rianimazione neonatale (circa 200 persone) hanno partecipato a una sessione di formazione di 1 giorno. La gravità dell'encefalopatia ipossico-ischemica è stata valutata in base al punteggio Thompson, un punteggio clinico e prognostico convalidato, utilizzato quando non sono disponibili tecnologie appropriate, basato su nove elementi tra cui tono muscolare, livello di coscienza, convulsioni clinicamente evidenti, postura, presenza di riflessi primitivi, pattern respiratorio e tensione alla fontanella. I punteggi vanno da 0 a 22 (con 0 che indica valori normali, da 1 a 10 encefalopatia ipossico-ischemica lieve, da 11 a 14, moderata e ipossia grave da 15 a 22). Neonati che non respiravano alla nascita, dopo il taglio del cordone ombelicale sono stati spostati in rianimazione per l'avvio alla ventilazione a pressione positiva. In caso di persistente distress respiratorio o segni di ipossia, sono stati trasferiti in terapia intensiva e, se era disponibile un medico, veniva avviata la rianimazione avanzata (intubazione endotracheale, compressioni toraciche o entrambe). Come outcome primario dello studio è stata scelta la mortalità entro 7 giorni o il ricovero in terapia intensiva neonatale con encefalopatia ipossico-ischemica da moderata a grave (punteggio Thompson, ≥ 11) dal giorno 1 al giorno 5 di ricovero. Come outcome secondari sono stati identificati la sicurezza dell'LMA eseguita da ostetriche sulla base di osservazioni cliniche e video, necessità di rianimazione avanzata, morte neonatale precoce (entro 7 giorni dalla nascita), morte neonatale molto precoce (entro 24 ore dalla nascita), ammissione in terapia intensiva neonatale con encefalopatia ipossico-ischemica da lieve a grave (punteggio Thompson ≥ 7) e qualsiasi ricovero ospedaliero durante i primi 7 giorni di vita.

Fra l'8 maggio 2018 e il 12 agosto 2019, 1439 bambini, tra i 16.791 neonati idonei a partecipare alla sperimentazione, hanno avuto necessità di ventilazione a pressione positiva, ma di questi solo 1163 (717 maschi e 446 femmine con peso mediano alla nascita=3,1 kg)

hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati sottoposti a randomizzazione, con 566 soggetti assegnati al gruppo con LMA e 597 neonati al gruppo con maschera facciale. I gruppi sono risultati bilanciati per tutte le caratteristiche eccetto che per il sesso che è così stato incluso come covariata nelle analisi statistiche. Nove neonati sono stati persi al follow-up e si è verificato un crossover con l'altro dispositivo in 20 dei 566 neonati (3,5%) nel gruppo LMA e in 65 dei 597 neonati (10,9%) nel gruppo maschera facciale. Le ragioni più comuni per il crossover sono state mancanza o scarso movimento del torace (52%) e mancanza o scarso miglioramento della frequenza cardiaca (41%). L'evento primario si è verificato in 154 su 563 neonati (27,4%) nel gruppo LMA (122 decessi e 32 casi di encefalopatia ipossico-ischemica da moderata a grave) e 144 su 591 (24,4%) nel gruppo con maschera facciale (109 morti e 35 casi di encefalopatia ipossico-ischemica da moderata a grave). Tra i neonati sottoposti a crossover, la percentuale con esito primario è stata del 90% (18 su 20) nei casi che avevano iniziato con LMA ed erano passati alla maschera facciale e del 68% (44 su 65) in chi aveva iniziato con la maschera facciale ed era passato alla LMA.

Nel complesso lo studio ha dimostrato che la LMA applicata da ostetriche è sicura ma non conferisce alcun vantaggio rispetto alla maschera facciale in termini di mortalità neonatale precoce o encefalopatia ipossico-ischemica da moderata a grave. Le LMA senza bracciale utilizzate in questo trial sono progettate per fornire una tenuta efficiente alla laringe senza il bracciale gonfiabile utilizzato nelle LMA convenzionali. Il posizionamento è facile e il rischio di compressione o spostamento è basso, fornendo quindi un'utile alternativa alla maschera facciale e all'intubazione endotracheale, soprattutto in contesti dove le capacità nell'eseguire la ventilazione a pressione positiva o l'intubazione sono insufficienti. Uno studio condotto su manichini ha dimostrato che dopo una breve formazione, le ostetriche sono in grado di inserire facilmente una LMA e che essa risulta più efficace della maschera facciale nello stabilire la pressione positiva di ventilazione sul manichino. In uno studio di fase 2 randomizzato e controllato, effettuato nello stesso sito di sperimentazione, era già emerso che le ostetriche sono in grado di eseguire la rianimazione neonatale in modo efficace e sicuro grazie all'uso di LMA senza bracciale che si traduce in tempi di ventilazione più brevi rispetto all'uso di una maschera facciale. A differenza di altri trial, in questo studio le ostetriche hanno usato la LMA senza supervisione ed è quindi possibile che la tecnica di inserimento non sia stata ottimale. Inoltre, è emerso che la ventilazione alla nascita è stata richiesta nell'8,6% dei neonati, percentuale molto maggiore rispetto a quella evidenziata in altri studi, di solito pari al 3-6% dei soggetti. Anche la percentuale di neonati gravemente compromessi è risultata alta, il 61,2% aveva liquido amniotico macchiato di meconio o maleodorante ed è stata accertata morte neonatale precoce nel 15,1% dei casi. Questa percentuale è notevolmente superiore a quella di altri studi e potrebbe riflettere i dati demografici dell'ospedale che mostrano un gran numero di casi di neonati con grave asfissia e di interventi in urgenza rispetto a studi precedenti dove i vantaggi della LMA sono emersi su neonati con lieve asfissia. Gli autori sottolineano che i crossover avvenuti per motivi di sicurezza sono stati più frequenti nel gruppo con maschera facciale rispetto al gruppo LMA (10,9% contro 3,5%), e questo potrebbe aver migliorato i risultati dei neonati inizialmente trattati con maschera facciale. Inoltre, l'esito neurologico si è basato unicamente sul punteggio Thompson, senza esami approfonditi come elettroencefalografia o neuroimaging.

Pur non emergendo differenze rispetto alla ventilazione con maschera facciale sull'incidenza di morte neonatale precoce o di encefalopatia ipossico-ischemica da moderata a grave in neonati con asfissia, i risultati di questo studio suggeriscono che la LMA possa essere impiegata come dispositivo alternativo durante la rianimazione neonatale, anche da parte di ostetriche addestrate, e conferma la sua utilità in neonati gravemente compromessi, in un paese a basso reddito dove i decessi neonatali sono più frequenti, quando tecniche avanzate di rianimazione non sono possibili.

Parole chiave: rianimazione neonatale, ipossia, maschera laringea

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Pejovic NJ et al. A Randomized Trial of Laryngeal Mask Airway in Neonatal Resuscitation. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2138-2147. doi: 10.1056/NEJMoa2005333.

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
