



## Newsletter numero 313 del 1.02.2022

**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

- Assunzione precoce di remdesivir per prevenire la progressione ad una forma grave di COVID-19 nei pazienti non ospedalizzati: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo
- Sicurezza della terapia biologica in pazienti anziani affetti da asma severa
- Associazione di anticoagulanti orali diretti (DOAC) e warfarin con rischio emorragico applicando l'analisi delle corrispondenze ai dati del database di farmacovigilanza italiano: un case study

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Impatto della perfusione ematica con macchina normotermica portatile sugli esiti del trapianto di fegato – Lo Studio clinico randomizzato OCS Liver PROTECT

**Assunzione precoce di remdesivir per prevenire la progressione ad una forma grave di COVID-19 nei pazienti non ospedalizzati: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo***A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Nell'ambito della globale pandemia da COVID-19, le persone anziane e quelle con fattori coesistenti, quali obesità, malattie cardiovascolari e diabete mellito, rappresentano le categorie di soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione o morte da Covid-19. Alcuni interventi terapeutici come gli anticorpi monoclonali riducono il rischio di progressione della malattia; tuttavia, ulteriori opzioni terapeutiche potrebbero apportare benefici ai pazienti ed alleviare l'onere sui sistemi sanitari.

Remdesivir è un profarmaco, analogo nucleotidico dell'adenosina, che inibisce la RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale. Tale molecola ha una potente attività nelle cellule epiteliali primarie delle vie aeree umane.

Uno studio di fase 3 ha mostrato che sia un ciclo di 10 giorni che un ciclo di 5 giorni di remdesivir hanno ridotto i tempi di recupero nei pazienti ospedalizzati con Covid-19. Il trattamento precoce di altre infezioni virali acute migliora gli esiti clinici e riduce la mortalità e questa strategia è stata proposta anche per il Covid-19. È stato ipotizzato che un precoce inizio di un breve ciclo di trattamento con remdesivir in ambito ambulatoriale ridurrebbe i ricoveri e la mortalità.

Alla luce di ciò, lo studio di seguito presentato ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un ciclo di 3 giorni di remdesivir in pazienti ad alto rischio non ospedalizzati affetti da Covid-19.

Lo studio randomizzato, controllato con placebo, condotto in doppio cieco ha incluso pazienti di età superiore ai 12 anni e che avevano almeno un fattore di rischio preesistente per la progressione della malattia Covid-19 o che avevano più di 60 anni, a prescindere da altri fattori di rischio. I fattori di rischio includevano ipertensione, malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, diabete mellito, obesità (indice di massa corporea-BMI $\geq$ 30), immunodepressione, malattia renale cronica lieve o moderata, epatopatia cronica, malattia polmonare cronica, cancro in atto o anemia falciforme. I pazienti eleggibili avevano almeno un sintomo del Covid-19 in corso, con insorgenza del primo sintomo entro 7 giorni dalla randomizzazione (tenuto conto che il ricovero in genere si verifica in corrispondenza o dopo 7 giorni dai sintomi). I pazienti eleggibili presentavano infezione da SARS-CoV-2 confermata da un test diagnostico molecolare entro 4 giorni prima dello screening (che corrisponde al periodo caratterizzato dalle più alte cariche virali). I pazienti non erano eleggibili se stavano ricevendo o avrebbero dovuto ricevere ossigeno supplementare o cure ospedaliere al momento dello screening. I pazienti non erano eleggibili anche se avevano avuto un precedente ricovero per Covid-19, avevano precedentemente ricevuto cure per Covid-19 (inclusi agenti sperimentali) o avevano ricevuto un vaccino contro SARS-CoV-2.

Dal 18 settembre 2020 all'8 aprile 2021, i pazienti sono stati arruolati in 64 centri negli Stati Uniti, in Spagna, in Danimarca e nel Regno Unito. Le sedi in cui è stata condotta la sperimentazione includevano strutture per infusione ambulatoriale e strutture infermieristiche qualificate; alcuni partecipanti hanno ricevuto infusioni anche a livello domiciliare. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale, in rapporto 1:1, a ricevere remdesivir per via endovenosa (200 mg al giorno 1, seguito da 100 mg ai giorni 2 e 3) o placebo. La randomizzazione è stata eseguita per stratificazione in base alla residenza nella struttura infermieristica qualificata (sì o no), all'età dei pazienti (<60 anni o  $\geq$ 60 anni) e al paese (Stati Uniti o al di fuori degli Stati Uniti). Tutti i pazienti e il personale della sperimentazione non erano a conoscenza dell'assegnazione dei trattamenti ai gruppi in studio.

Al raggiungimento del 50% dell'arruolamento dei pazienti è stata pianificata un'analisi ad interim. Le valutazioni includevano esami fisici, segnalazione di eventi avversi, esami ematochimici e raccolta di tamponi nasofaringei per quantificare la carica virale SARS-CoV-2 con l'uso del test di reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR) a intervalli pre-specificati. Per valutare i sintomi riportati dai pazienti è stato utilizzato il questionario elettronico per gli esiti da influenza riportati dai pazienti adattato al Covid-19 (FLU-PRO) Plus

(Evidera-PPD). I pazienti hanno completato il primo questionario prima della iniziale infusione al giorno 1 e poi ogni giorno fino al giorno 14.

L'end point primario composito di efficacia era l'ospedalizzazione da Covid-19 (come determinato dagli sperimentatori in loco, che non erano a conoscenza dell'assegnazione ai gruppi in sperimentazione e definito come  $\geq 24$  ore di terapia acuta) o decesso da qualsiasi causa entro il giorno 14 in prima istanza ed entro il giorno 28 dopo revisione del protocollo da parte della Food and Drug Administration. L'end point primario di sicurezza era qualsiasi evento avverso.

Gli endpoint secondari compositi includevano le visite mediche per Covid-19 o morte per qualsiasi causa entro i giorni 14 e 28, il ricovero da Covid-19 entro i giorni 14 e 28, la variazione media ponderata della carica virale da SARS-CoV-2 dal basale al giorno 7, e il tempo necessario per alleviare i sintomi iniziali di Covid-19 (intesi come sintomi lievi o assenti) rispetto a quelli riportati sul questionario FLU-PRO Plus di base compilato prima della iniziale infusione. Sono state, inoltre, condotte analisi post hoc del ricovero per qualsiasi causa entro il giorno 28 e del tempo necessario per alleviare i sintomi di base del Covid-19 come riportato sul questionario FLU-PRO Plus compilato il giorno della prima infusione, prima o dopo l'infusione.

Per l'analisi statistica, supponendo che il 9,3% dei pazienti sarebbe morto o avrebbe avuto un ricovero per Covid-19 e che il 5% avrebbe abbandonato lo studio, è stato stabilito che un campione di 1264 pazienti avrebbe fornito allo studio una potenza superiore al 90% per rilevare un Hazard Ratio (HR) per il ricovero da Covid-19 o la morte per qualsiasi causa di 0,55 nel confronto remdesivir vs placebo, con un livello di significatività di 0,05. Tutti i pazienti che sono stati sottoposti a randomizzazione e hanno ricevuto almeno un'infusione sono stati inclusi nelle analisi.

Il 6 aprile 2021 lo sponsor ha annunciato la fine dell'arruolamento dei pazienti nello studio, a causa di motivi amministrativi legati alla diminuzione dell'incidenza delle infezioni da SARS-CoV-2, per preoccupazioni etiche relative all'assegnazione dei pazienti al placebo nel contesto di un maggiore accesso a trattamenti autorizzati per l'uso in emergenza come anticorpi monoclonali e aumento dei tassi di vaccinazione tra le persone ad alto rischio. L'ultimo paziente è stato arruolato l'8 aprile 2021. Dei 1264 pazienti che avrebbero dovuto arruolarsi, 562 (44,5%) erano stati sottoposti a randomizzazione e avevano iniziato il trattamento in studio prima dell'interruzione dell'arruolamento e della chiusura dello stesso.

Dei 630 pazienti sottoposti a screening, 584 sono stati sottoposti a randomizzazione; 292 pazienti sono stati assegnati a ciascun gruppo. Un totale di 22 pazienti (13 sono stati assegnati a ricevere remdesivir e 9 placebo) non hanno ricevuto un'infusione. I 562 pazienti sottoposti a randomizzazione e che hanno ricevuto almeno un'infusione di remdesivir o placebo sono stati inclusi nell'analisi di efficacia e sicurezza (279 pazienti nel gruppo remdesivir e 283 nel gruppo placebo). Complessivamente, l'80,4% dei pazienti erano di razza bianca, il 7,5% erano di razza nera, il 6,4% erano nativi americani. Il 47,9% erano donne e il 41,8% erano ispanici o latini; l'età media era di 50 anni e il BMI medio era 31,0. Il 30,2% dei pazienti aveva 60 anni o più e le condizioni coesistenti più comuni erano diabete mellito (61,6%), obesità (55,2%) e ipertensione (47,7%). Sono stati arruolati otto pazienti (1,4%) di età inferiore ai 18 anni. La durata mediana dei sintomi prima della iniziale infusione era di 5 giorni (intervallo interquartile, da 3 a 6) e il tempo mediano dalla conferma di SARS-CoV-2 al momento dello screening era di 2 giorni (intervallo interquartile, da 1 a 4). Il 16,5% dei pazienti ha ricevuto almeno un'infusione a casa e il 2,7% ha ricevuto almeno un'infusione in una struttura infermieristica qualificata.

Un totale di 2 su 279 pazienti (0,7%) nel gruppo remdesivir e 15 su 283 (5,3%) nel gruppo placebo hanno avuto un ricovero da Covid-19 entro il giorno 28. Tutti i ricoveri da Covid-19 si sono verificati entro il giorno 14. Nessun paziente in entrambi i gruppi è deceduto entro il giorno 28. Il rischio di ospedalizzazione da Covid-19 o morte per qualsiasi causa entro il giorno 28 era dell'87% inferiore nel gruppo remdesivir rispetto al gruppo placebo (HR=0,13; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,03 a 0,59; P=0,008). Nelle analisi per sottogruppi pre-specificati, l'incidenza di un evento dell'endpoint primario di efficacia era inferiore nel gruppo remdesivir rispetto al gruppo placebo.

Anche l'incidenza delle visite mediche dovute al Covid-19 o dei decessi per qualsiasi causa entro il giorno 28 era inferiore nel gruppo remdesivir rispetto al gruppo placebo: 4 su 246

pazienti (1,6%) nel gruppo remdesivir e 21 su 252 (8,3%) nel gruppo placebo ha avuto una visita medica

(HR=0,19; IC al 95% da 0,07 a 0,56). Entro il giorno 14, un totale di 2 su 246 pazienti (0,8%) nel gruppo remdesivir e 20 su 252 (7,9%) nel gruppo placebo hanno avuto una visita medica (hazard ratio, 0,10; IC 95%, 0,02-0,43).

Un totale di 5 su 279 pazienti (1,8%) nel gruppo remdesivir e 18 su 283 (6,4%) nel gruppo placebo sono stati ricoverati in ospedale per qualsiasi causa entro il giorno 28. I risultati di un'analisi post hoc hanno mostrato un rischio di ricovero inferiore del 72% per qualsiasi causa entro il giorno 28 nel gruppo remdesivir rispetto al gruppo placebo (HR=0,28; IC 95% 0,10-0,75).

Dei 126 pazienti che hanno completato al basale il questionario FLU-PRO Plus prima dell'iniziale infusione, 23 dei 66 pazienti (34,8%) nel gruppo remdesivir e 15 su 60 (25,0%) nel gruppo placebo riportavano riduzione dei sintomi dal giorno 14 (HR=1,41; IC 95% da 0,73 a 2,69). Nell'analisi post-hoc che ha coinvolto pazienti che hanno completato il questionario di base il giorno della prima infusione (prima o dopo l'infusione), 61 su 169 pazienti (36,1%) nel gruppo remdesivir e 33 su 165 (20,0%) nel gruppo placebo ha riportato un miglioramento dei sintomi entro il giorno 14 (RR=1,92; IC 95% da 1,26 a 2,94).

La media ( $\pm$ DS) della carica virale nasofaringea di SARS-CoV-2 al basale era di  $6,29 \pm 1,77$  log<sub>10</sub> unità per millilitro. Nel gruppo remdesivir, la carica virale è diminuita da  $6,31 \pm 1,75$  log<sub>10</sub> al basale a  $4,11 \pm 1,36$  log<sub>10</sub> al giorno 7. Nel gruppo placebo, la carica virale media è diminuita da  $6,28 \pm 1,79$  log<sub>10</sub> al basale a  $4,06 \pm 1,19$  log<sub>10</sub> al giorno 7. La variazione media ponderata nel tempo della carica virale dal basale al giorno 7 non differiva sostanzialmente tra i due gruppi (-1,24 log<sub>10</sub> nel gruppo remdesivir e -1,14 log<sub>10</sub> nel gruppo placebo (differenza media: 0,07; IC 95% dal -0,10 al 0,24).

Entro il giorno 28, gli eventi avversi si erano verificati in 118 su 279 pazienti (42,3%) nel gruppo remdesivir e in 131 su 283 (46,3%) nel gruppo placebo. Gli eventi avversi non gravi più comuni che si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti in entrambi i gruppi sono stati nausea, mal di testa e tosse. Gli eventi avversi che sono stati correlati ai trattamenti in studio dagli sperimentatori si sono verificati in 34 su 279 pazienti (12,2%) nel gruppo remdesivir e in 25 su 283 (8,8%) nel gruppo placebo. Meno pazienti nel gruppo remdesivir rispetto al gruppo placebo hanno avuto eventi avversi gravi (5 su 279 pazienti [1,8%] contro 19 su 283 pazienti [6,7%]).

Al giorno 28, si sono verificate anomalie di laboratorio di grado 3 o superiore in 29 su 279 pazienti (10,4%) nel gruppo remdesivir e in 23 su 283 (8,1%) nel gruppo placebo. Al giorno 14, la variazione media ( $\pm$ DS) rispetto al basale della clearance della creatinina era minima ( $0,26 \pm 21,2$  ml al minuto nel gruppo remdesivir e  $1,9 \pm 18,6$  ml al minuto nel gruppo placebo). Allo stesso modo, al giorno 14, la variazione media rispetto al basale dei livelli di alanina aminotransferasi era minima ( $-3,0 \pm 21,6$  U per litro nel gruppo remdesivir e  $-1,0 \pm 27,4$  U per litro nel gruppo placebo).

In questo studio che ha coinvolto pazienti non ospedalizzati affetti da Covid-19 e che erano ad alto rischio di progredire verso una forma grave della malattia, è stato mostrato che i pazienti che hanno ricevuto il ciclo di 3 giorni di remdesivir hanno avuto una riduzione dell'87% del rischio di ricovero per Covid-19 o di decesso da qualsiasi causa entro il giorno 28 e un rischio inferiore dell'81% di ricevere assistenza medica per Covid-19 o morte per qualsiasi causa entro il giorno 28 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo.

Come commentato dagli autori, i risultati di un'analisi post hoc che ha coinvolto i pazienti che hanno completato il questionario FLU-PRO Plus ha mostrato che i pazienti nel gruppo remdesivir hanno avuto un tempo più rapido per la risoluzione dei sintomi entro il giorno 14 rispetto a quelli nel gruppo placebo. Il trattamento con remdesivir ha, inoltre, mostrato un profilo di sicurezza accettabile e simile a quello del gruppo placebo. Nonostante i suoi effetti clinici benefici, la carica virale nelle vie aeree superiori non era inferiore nei pazienti che hanno ricevuto remdesivir rispetto al placebo. Tenuto conto della discordanza tra efficacia clinica e carica virale nel tratto respiratorio superiore, si supporta l'ipotesi che le cariche virali nasofaringee di SARS-CoV-2 non predicono in modo affidabile gli esiti del trattamento nel caso di Covid-19.

Secondo gli autori, remdesivir rappresenta un'altra opzione importante per i pazienti non

ospedalizzati affetti da Covid-19. L'efficacia di un ciclo di 3 giorni di remdesivir in tali pazienti è qualitativamente simile a quella delle terapie con anticorpi monoclonali neutralizzanti a dose singola. Come tali terapie, remdesivir viene somministrato per via endovenosa; tuttavia, è un agente antivirale ad azione diretta che viene conservato liofilizzato a temperatura ambiente e non richiede tempi di infusione prolungati o monitoraggio della sicurezza post-infusionale. Diversi paesi non hanno accesso agli anticorpi monoclonali e anche negli Stati Uniti, dove l'uso degli anticorpi monoclonali è autorizzato, la carenza di tali farmaci ha limitato transitoriamente l'accesso ai pazienti. Inoltre, la terapia combinata, che include un agente antivirale ad azione diretta in uno stadio precoce della malattia, può avere un effetto sinergico nei pazienti a più alto rischio. Dato che il target del remdesivir è la RNA polimerasi RNA-dipendente virale, che è altamente conservata, è probabile che mantenga l'efficacia contro le varianti emergenti di SARS-CoV-2, a differenza della terapia con anticorpi monoclonali neutralizzanti.

Come sottolineato dagli autori, questo studio ha diversi limiti. Ad esempio, è stato condotto principalmente negli Stati Uniti (il 94,5% dei pazienti viveva negli Stati Uniti) e solo 8 pazienti (1,4%) erano adolescenti. Come altri studi, ha escluso i pazienti che avevano ricevuto i vaccini SARS-CoV-2; quindi, è difficile generalizzare i dati alla popolazione vaccinata. Tuttavia, per i pazienti in regioni del mondo che non hanno ancora accesso ai vaccini o per i pazienti che non hanno una buona risposta alla vaccinazione, remdesivir impiegato in ambienti non ospedalieri può svolgere un ruolo importante nella gestione del Covid -19. Questo studio è stato, inoltre, condotto prima che la variante B.1.617.2 (delta) di SARS-CoV-2 diventasse ceppo circolante dominante.

**Parole chiave:** sicurezza, efficacia, remdesivir, assunzione precoce, COVID-19, progressione della malattia, studio clinico controllato e randomizzato

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato supportato dall'azienda farmaceutica Gilead Scienze.

**Riferimento bibliografico:**

Robert L Gottlieb 1 et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2021; NEJMoa2116846.

### **Sicurezza della terapia biologica in pazienti anziani affetti da asma severa**

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

L'asma è una malattia respiratoria caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree. La gravità di questa patologia viene valutata in base alle caratteristiche dei sintomi, dei trattamenti necessari per controllarli e sulle riacutizzazioni. La prevalenza dell'asma negli adulti di età superiore ai 65 anni è pari a circa il 12-14% e nel 10% di questi pazienti la patologia asmatica si presenta in forma grave. È necessario considerare che i molti ed importanti cambiamenti fisiologici e immunologici legati all'età complicano la gestione dell'asma nella popolazione anziana. In effetti, l'evidenza suggerisce che in questo sottogruppo di età il tasso di incidenza di un trattamento inappropriato sottotrattamento e il rischio di morbilità e mortalità sono più elevati. Inoltre, la scarsa aderenza al trattamento farmacologico dell'asma è comune negli anziani, anche a causa della presenza di sintomi depressivi e di altre patologie neuropsichiatriche.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di valutare la sicurezza della terapia biologica (omalizumab, mepolizumab, benralizumab e reslizumab) in condizioni di real life, in pazienti di età superiore a 70 anni trattati per asma grave.

Il gruppo di lavoro ha raccolto retrospettivamente i dati su caratteristiche cliniche, comorbidità, trattamento, controllo della malattia ed effetti avversi di tutti i pazienti di età  $\geq 70$  anni con asma grave, trattati con terapia biologica, da gennaio 2017 a luglio 2020. Le diagnosi e le terapie dei pazienti erano conformi alle linee guida della Global Initiative for Asthma (GINA). La descrizione dei dati qualitativi è stata eseguita sotto forma di frequenze e percentuali assolute, mentre quella dei dati quantitativi in mediana e intervallo interquartile (IQR). Per il

confronto tra dati qualitativi e quantitativi, il test U di Mann-Whitney per dati indipendenti è stato utilizzato come test non parametrico.

Dei 147 pazienti sottoposti a trattamento biologico, ne sono stati arruolati 21 di età superiore ai 70 anni.

L'85,7% dei pazienti erano donne e l'età mediana era di 76,3 anni (IQR 73,3-78,1). Le comorbidità più frequenti sono state bronchiectasie e reflusso gastroesofageo. Per quanto riguarda il trattamento con anticorpi monoclonali, il 42,9 % dei pazienti ha ricevuto omalizumab, il 33,3 % mepolizumab, il 14,3% benralizumab ed infine il 9,5% reslizumab.

Durante il periodo di studio, sono stati osservati cinque cambiamenti del regime terapeutico farmacologico, ed in particolare in due pazienti per mancanza di efficacia (mepolizumab e omalizumab), in due individui per eventi avversi da lievi a moderati (mepolizumab e reslizumab) ed infine per eventi avversi gravi nell'ultimo caso (omalizumab). Durante il follow-up dello studio, un paziente precedentemente esposto ad omalizumab alla dose di 300 mg/mese ha sviluppato una lieve infezione da SARS-CoV-2.

Per quanto riguarda la segnalazione di eventi avversi (AE) nel corso dello studio, il 42,9% dei pazienti ha manifestato un AE, con quasi la metà di tali segnalazioni associate ad omalizumab (circa il 44,4%), seguite da quelle per mepolizumab e reslizumab (22,2% per ciascun monoclonale) ed infine per benralizumab (con l'11,1%). È stato notato che nei pazienti che avevano mostrato AE l'indice di massa corporea (body mass index, BMI) era significativamente più elevato rispetto a quello dei pazienti che non hanno lamentato AE. Il 55,6% dei pazienti con AE presentava reflusso gastroesofageo, bronchiectasie o ipertensione arteriosa ed il 33,3% erano fumatori. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra pazienti con e senza AE considerando variabili quali l'età, il volume espiratorio forzato (forced expiratory volume, FEV) e trattamenti farmacologici precedenti riguardanti l'eosinofilia.

I risultati ottenuti sostengono quindi l'impiego di anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma grave nei pazienti anziani, dato un profilo di sicurezza simile a quello presentato nei pazienti più giovani. Per quanto riguarda gli AE, il 42,9% dei pazienti sottoposti a trattamento con monoclonali ha presentato effetti collaterali correlati al trattamento stesso, per la gran parte di lieve entità, ad eccezione di un solo caso di anafilassi dopo la seconda somministrazione di omalizumab. La maggioranza degli AE registrati (circa 9 su 10) sono stati riscontrati nelle donne, le quali erano tutte in sovrappeso, essendo quest'ultimo un fattore che incide molto sul grado di controllo dell'asma grave. Pertanto, questo studio retrospettivo ha confermato i dati già presenti in letteratura in condizioni di real-life.

Il vantaggio di questo studio è stata la conduzione in un singolo centro, che ha permesso uno standard di trattamento in tutti i soggetti analizzati, nonostante le limitazioni del trial clinico siano rappresentate dalla bassa numerosità del campione analizzato e la natura retrospettiva del protocollo.

I risultati ottenuti in un contesto real-life confermano dati già presenti in letteratura, ed al contempo sostengono la sicurezza di anticorpi monoclonali nei pazienti anziani con asma grave, sebbene siano necessari ulteriori valutazioni cliniche.

**Conflitti d'interesse:** I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato sul Journal of Asthma

**Parole chiave:** asma, terapia biologica, pazienti anziani, anticorpi monoclonali, anti-IgE, anti-IL-5, effetti avversi

**Riferimenti bibliografici:**

Patricia Mir-Ihara, Emilio Narváez-Fernández, Javier Domínguez-Ortega, Ana Entrala, Pilar Barranco, Juan-Alberto Luna-Porta, David Romero, Elena Villamañán, Itsaso Losantos-García & Santiago Quirce. Safety of biological therapy in elderly patients with severe asthma. J Asthma 2021.

**Associazione di anticoagulanti orali diretti (DOAC) e warfarin con rischio emorragico applicando l'analisi delle corrispondenze ai dati del database di farmacovigilanza italiano: un case study**

A cura della Dott. Marco Bonaso e del Dott. Marco Tuccori

I farmaci anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (VKA) come il warfarin sono stati ampiamente utilizzati per decenni come unici anticoagulanti orali. Nonostante la sua nota efficacia, warfarin può richiedere un frequente aggiustamento della dose per mantenere l'International Normalized Ratio (INR) nel range ottimale, limitando il rischio di sanguinamenti. L'introduzione di anticoagulanti orali diretti (DOAC), quali apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban, ha consentito il superamento di questi limiti. Infatti, i DOAC hanno mostrato un rischio di emorragia inferiore rispetto a quello di warfarin senza la necessità di un monitoraggio di routine dell'INR, con conseguente miglioramento della compliance. Nonostante l'uso sempre più diffuso dei DOAC, pochi studi hanno valutato il loro profilo di sicurezza sfruttando i dati di farmacovigilanza e l'analisi delle corrispondenze (CA), un metodo statistico progettato specificamente per l'analisi delle variabili categoriche, potrebbe rappresentare uno strumento utile in questo contesto.

Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'utilità della CA come strumento di farmacovigilanza per la rilevazione del segnale ai dati del Database di farmacovigilanza italiano (RNF, Rete Nazionale di Farmacovigilanza), confrontandolo con l'analisi di disproporzione su warfarin e DOAC.

Lo studio si è basato su eventi avversi (AE) inviati alla RNF dalla Regione Campania dal 2008 al 2021, in cui warfarin, dabigatran, apixaban, edoxaban o rivaroxaban sono stati segnalati come farmaco sospetto. È stata eseguita un'analisi descrittiva confrontando le schede di segnalazione in termini di sesso ed età, eventi avversi segnalati e gravità per ciascun farmaco sospetto. Gli eventi avversi segnalati sono stati codificati in base al Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA) e sono stati raggruppati in 3 Standardised MedDRA Queries (SMQ): emorragie e condizioni del sistema nervoso centrale (CNSH), perforazione gastrointestinale, ulcera, ostruzione o emorragie (GIPUOH) e altre emorragie (HH) che comprendeva principalmente emorragie cutanee, urinarie e delle vie respiratorie. Gli eventi avversi non emorragici sono stati invece inclusi in un quarto cluster (nHH). Successivamente sono state illustrate graficamente le relazioni più importanti tra le variabili utilizzando l'analisi delle corrispondenze (CA), ossia costruendo una tabella di contingenza attraverso le frequenze di riga e colonna (o "profili di riga" e "profili di colonna", così come denominati in CA). In particolare, le frequenze dei diversi SMQ all'interno di ciascun farmaco sospetto sono state chiamate "profilo di riga" e le frequenze dei diversi farmaci sospetti all'interno di ciascun SMQ sono state chiamate "profilo della colonna". Sono state poi valutate l'inerzia, ossia la misura della varianza o dispersione dei profili individuali attorno ai profili medi, e il test chi-quadrato di Pearson, la quale è direttamente correlata all'inerzia. A conclusione dello studio è stata infine effettuata un'analisi di disproporzione che mirava a valutare se gli anticoagulanti orali hanno una probabilità più bassa/più alta di segnalazione con eventi emorragici rispetto al warfarin e tra loro. È stata pertanto calcolato il Reporting Odds Ratio (ROR) con un intervallo di confidenza del 95% (IC 95%) per confrontare i risultati di CA.

Durante il periodo di studio, in Campania le segnalazioni recuperate dalla RNF sono state 1.161 distribuite in modo diverso tra le popolazioni di farmaci sospetti. Il farmaco più comunemente segnalato era il warfarin (41,5%), seguito da dabigatran (21,0%), da rivaroxaban (17,8%), da apixaban (13,9%) e infine da edoxaban (5,8%). Le segnalazioni erano equamente distribuite tra i sessi senza differenze rilevanti tra ciascun farmaco, mentre l'età media complessiva dei pazienti era di circa 75 anni senza differenze significative nella distribuzione per età. Considerando la frequenza media dei diversi SMQ tra i diversi farmaci sospetti, nHH era l'AE più comune, mentre CNSH era il meno comune. Considerando invece la frequenza media dei diversi farmaci sospetti all'interno di ciascun SMQ raggruppati, il warfarin era il farmaco più comune, mentre l'edoxaban era il meno comune. I risultati della CA hanno mostrato che il warfarin era associato agli eventi avversi raggruppati in HH, Apixaban a CNSH e dabigatran a nHH. Non è stata evidenziata una associazione tra dabigatran e apixaban e HH, né tra warfarin e nHH. I risultati della CA sono stati confermati dall'analisi di disproporzione e confermano una

generale non intercambiabilità tra i DOAC in termini di profilo di segnalazione e, come previsto, un migliore profilo di segnalazione di eventi emorragici rispetto al warfarin.

Lo studio ha mostrato come la CA potrebbe svolgere un ruolo complementare nell'analisi dei dati dai database di farmacovigilanza. Sebbene infatti, nell'interpretazione di questo tipo di risultati sia necessario considerare diverse limitazioni, l'analisi di disproporzione con ROR ha confermato i risultati di CA, suggerendo che la CA sia un metodo affidabile e vantaggioso rispetto a ROR sia in termini di sintesi che di visualizzazione di dati e risultati.

**Parole chiave:** farmacovigilanza, sistema di segnalazione spontanea, evento avverso, sicurezza del farmaco, analisi della corrispondenza, anticoagulanti.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Riferimento bibliografico:** Gaio M, Ferrajolo C, Zinzi A, Riccardi C, Di Filippo P, Carangelo L, Pieretti G, Rossi F, Nicoletti GF and Capuano A (2021) Association of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and Warfarin With Haemorrhagic Risk by Applying Correspondence Analysis to Data From the Italian Pharmacovigilance Database - A Case Study. *Front. Pharmacol.* 12:790740. doi: 10.3389/fphar.2021.790740

---

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

#### **Impatto della perfusione ematica con macchina normotermica portatile sugli esiti del trapianto di fegato – Lo Studio clinico randomizzato OCS Liver PROTECT**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Il trapianto di fegato fornisce una cura salvavita ai pazienti con malattia epatica allo stadio terminale. Una disponibilità inadeguata di organi donatori idonei ha comportato tempi prolungati di attesa e alti tassi di mortalità nei soggetti in lista d'attesa. Storicamente, la conservazione del fegato si è basata sul mantenimento in dispositivi refrigerati (ischemic cold storage, ICS). Tuttavia, l'ICS, anche alla temperatura di 4°C, non riesce a proteggere il tessuto epatico da danno ischemico e progressivo deterioramento d'organo. Inoltre, l'ICS preclude l'ottimizzazione o la valutazione ex vivo della funzionalità epatica, favorendo la scoperta della gravità di diversi effetti, come ad esempio la qualità del donatore, la conservazione ed il danno da riperfusione solo dopo l'impianto. Pertanto, la qualità dell'organo da trapiantare e il rischio di deterioramento del fegato preservato con ICS determinano atteggiamenti prudenziali da parte dei clinici col rischio di un sottoutilizzo dei fegati dei donatori. Gli organi di donatori in età avanzata e con comorbidità multiple o la donazione d'organo dopo lo stato di morte cardiaca (DCD) spesso determinano il rifiuto al trapianto a causa di aumentato rischio di disfunzione precoce dell'organo (EAD), disfunzione primaria o gravi complicazioni croniche, come la colangiopatia ischemica (IBC). Storicamente, i progressi nella conservazione di organi sono stati associati a migliori risultati post-trapianto e a un superiore utilizzo di organi di donatori. Il concetto di perfusione ematica normotermica è stato sviluppato per superare i limiti dell'ICS. Il multicenter International Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of the Portable Organ Care System (OCS) Liver for Preserving and Assessing Donor Livers for Transplantation (the PROTECT trial) è il primo studio clinico randomizzato volto a valutare l'efficacia di un sistema portatile d'organo (OCS), per la conservazione e la valutazione di fegati da donatori per il trapianto, basato sul mantenimento di perfusione ematica così da superare i limiti dell'ICS, quali rischio di ischemia e valutazione fisiologica della funzionalità del fegato da trapiantare. Lo studio PROTECT ha inoltre analizzato le caratteristiche dei donatori con espianto dopo morte del tronco cerebrale (DBD) e di quelli DCD, solitamente più vulnerabili ai danni associati all'ICS.

Scopo del presente studio clinico randomizzato multicentrico PROTECT è stato quello di

valutare la sicurezza e l'efficacia dell'OCS Liver vs ICS, confrontando i risultati post-trapianto per i riceventi di fegato da donatori, conservati utilizzando OCS Liver o ICS.

I riceventi sono stati randomizzati 1:1 al gruppo OCS o a quello di controllo ICS. Tutti i fegati nel gruppo OCS Liver sono stati inseriti nel dispositivo OCS Liver presso l'ospedale del donatore. Lo studio ha coinvolto i principali centri di trapianto di fegato di diverse università americane. I criteri di inclusione dei donatori sono stati: 1) >40 anni di età; 2) tempo totale previsto di cross-clamp/ischemia a freddo di 6 o più ore; 3) donatori DCD con età  $\geq 55$  anni; 4) fegato macrosteatotico ( $\leq 40\%$ ). I criteri di esclusione di fegato da donatore includevano donatori viventi, fegati divisi, fegati che richiedevano la ricostruzione di vasi accessori o lesioni epatiche traumatiche da moderate a gravi. I criteri di esclusione dei donatori sono stati: 1) età <18 anni; 2) insufficienza epatica acuta o fulminante; 3) precedente trapianto d'organo o di midollo osseo; 4) insufficienza renale cronica; 5) trapianto multiorgano; 6) dipendenza dal ventilatore o compromissione emodinamica. L'OCS Liver consiste in un dispositivo integrato di tre componenti: la console, il set di perfusione epatica e la soluzione a base di sali biliari per la perfusione dell'organo. L'OCS Liver mantiene il fegato del donatore in uno stato non ischemico e metabolicamente attivo tramite perfusione sia della circolazione venosa portale che di quella arteriosa epatica con un perfusato a base di sangue riscaldato, ossigenato e arricchito di nutrienti. L'OCS Liver è in grado di erogare una perfusione pulsatile ad alta pressione nella circolazione arteriosa epatica e contemporaneamente erogare una perfusione a bassa pressione e ad alto flusso nella circolazione portale con una singola pompa di perfusione, offrendo all'utente il pieno controllo sui parametri di perfusione. Nell'OCS Liver, l'arteria epatica e la vena porta sono incannulate per l'afflusso e la cava sopraepatica per il deflusso; il dotto biliare comune è invece incannulato per la raccolta e la quantificazione della bile. Come endpoint primario di efficacia è stata scelta l'incidenza di EAD, definita come la presenza di 1 o più dei seguenti fattori: i) livelli di aspartato aminotransferasi  $>2000$  IU/L entro i primi 7 giorni postoperatori; ii) bilirubina  $\geq 10$  mg/dL al settimo giorno postoperatorio; iii) INR  $\geq 1,6$  al settimo giorno postoperatorio; iv) assenza di funzionalità primaria del fegato trapiantato entro i primi 7 giorni postoperatori, definita come disfunzione irreversibile del trapianto che porta alla morte del ricevente o al ritrapianto di emergenza, in assenza di cause immunologiche o chirurgiche. Come endpoint secondari di efficacia sono stati selezionati: la capacità dell'OCS Liver di monitorare la funzionalità epatica del donatore durante la conservazione; la sopravvivenza del paziente al giorno 30 o alla dimissione ospedaliera se superiore a 30 giorni; incidenza di IBC, definita come stenosi ischemica non anastomotica o perdite biliari, confermata con un esame radiologico di colangio-pancreatografia retrograda endoscopica o risonanza magnetica colangiopancreatografica; gravità della sindrome da riperfusione dopo trapianto, valutata dai livelli di lattato nel ricevente circa 120 minuti dopo la riperfusione nel ricevente; analisi istologica del fegato del donatore dopo il trapianto rispetto al campione istologico di base ottenuto prima del prelievo dal donatore. Come endpoint primario di sicurezza è stato scelto il numero medio di eventi avversi gravi (trapianto primario non funzionante, IBC, complicanze vascolari epatiche o infezione) correlati al trapianto di fegato (LGRSAE) per paziente entro i 30 giorni iniziali dopo il trapianto di fegato.

Tra novembre 2016 e ottobre 2019, un totale di 429 pazienti ha fornito il consenso informato per partecipare allo studio PROTECT. Di questi, 293 pazienti sono stati randomizzati ed hanno ricevuto un trapianto di fegato (151 nel gruppo OCS Liver con età pari a  $57,2 \pm 10,3$  anni; 142 nel gruppo ICS, con età pari a  $58,4 \pm 10,1$  anni). Le caratteristiche demografiche dei donatori e dei riceventi con i relativi fattori di rischio si sono rivelate comparabili tra i 2 gruppi ad eccezione della presenza di più donatori DCD (28/151; 19%) nel gruppo OCS Liver rispetto al gruppo ICS (11/143; 8%). I fegati dei donatori sono stati perfusi con OCS Liver per circa  $276,6 \pm 117,4$  minuti e sono stati mantenuti in condizioni quasi fisiologiche, come mostrato dalla diminuzione dei livelli di lattato dall'inizio ( $7,2 \pm 3,2$  mmol/L) fino alla fine della perfusione ( $1,21 \pm 1,0$  mmol/L). L'uso dell'OCS Liver ha ridotto significativamente il tempo medio di ischemia fredda dei fegati donatori a  $175,4 \pm 43,5$  minuti rispetto al tempo medio di  $338,8 \pm 91,5$  minuti con l'ICS ( $P < 0,001$ ), nonostante l'OCS Liver avesse un tempo totale significativamente più lungo di cross-clamp ( $454,9 \pm 133,9$  vs  $338,8 \pm 91,5$  minuti,  $P < 0,001$ ). L'analisi dell'impatto del tipo di conservazione del fegato del donatore per il trapianto da donatori DBD e DCD non ha identificato alcuna differenza nella percentuale di fegati donatori

DBD utilizzati tra il gruppo OCS Liver (124 su 154 [80%]) vs il gruppo ICS (133 su 168 [79%]). Tuttavia, è stato evidenziato un tasso significativamente più alto di fegati da donatore DCD utilizzati per il trapianto associato al fegato OCS rispetto a quello ICS (51% vs 26%;  $P=0,007$ ). L'end point primario di efficacia è stato raggiunto da una significativa diminuzione dell'EAD (18% vs 31%;  $P=0,01$ ). I fegati conservati con OCS Liver hanno mostrato una marcata riduzione di danno da ischemia-riperfusion dopo ripersione come ad esempio, infiammazione lobulare da moderata a grave (6% per OCS Liver vs 13% per ICS;  $P=0,004$ ). L'OCS Liver ha comportato un uso significativamente maggiore di fegati da donatori dopo morte cardiaca (51% per OCS Liver vs 26% per ICS;  $P=0,007$ ). L'OCS Liver è stato anche associato ad una significativa riduzione dell'incidenza di IBC a 6 mesi (1,3% vs 8,5%;  $P=0,02$ ) e a 12 mesi (2,6% vs 9,9%;  $P=0,02$ ) dopo il trapianto.

In conclusione, questo studio clinico multicentrico randomizzato fornisce la prima indicazione che la conservazione della perfusione epatica di fegati di donatori con dispositivo normotermico riduce sia l'EAD post-trapianto che l'IBC. Complessivamente, lo studio PROTECT ha evidenziato risultati clinici superiori a breve e medio termine e un numero maggiore di fegati trapiantati da donatori. L'avvento di un dispositivo medico di perfusione epatica portatile, extracorporea, offre per la prima volta un approccio conveniente ed efficace sia per valutare che per migliorare la funzionalità epatica del donatore, migliorando così la sicurezza del trapianto, ampliando il pool di donatori di fegato e riducendo la mortalità dei soggetti in lista d'attesa.

**Parole chiave:** fegato; trapianto; conservazione

**Conflitto d'interesse:** Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:** Markmann JF, et al. Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022;e216781. doi:10.1001/jamasurg.2021.6781

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof.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. Marco Bonaso (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) 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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

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

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---