



Newsletter numero 319 del 01.05.2022

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

- Quarta dose del vaccino mRNA Comirnaty (BNT162b2) anti Covid-19 in un contesto nazionale
- Valutazione dell'efficacia e sicurezza a lungo termine di upadacitinib o adalimumab in pazienti con artrite reumatoide: risultati dallo studio SELECT-COMPARE
- Valutazione del profilo di efficacia e sicurezza della terapia antitrombotica con rivaroxaban e clopidogrel in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo
- Sicurezza ed efficacia di risdiplam una volta al giorno nell'atrofia muscolare spinale di tipo 2 e non deambulante di tipo 3 (SUNFISH parte 2): uno studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Palloncino spaziatore subacromiale biodegradabile per le lesioni irreparabili della rottura della cuffia dei rotatori della spalla (START:REACTS): uno studio clinico a gruppi sequenziali, controllato, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco

Quarta dose del vaccino mRNA Comirnaty (BNT162b2) anti Covid-19 in un contesto nazionale

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

La variante Omicron di Covid-19 identificata per la prima volta nel Novembre 2021 ha generato una larga ondata di infezioni anche nei Paesi con una grande copertura vaccinale.

I dati provenienti dal Sudafrica e conseguentemente dal Regno Unito suggeriscono che la variante Omicron ha una minor virulenza rispetto alla variante Delta, con un tasso più basso di ospedalizzazioni e malattia grave, anche se il gran numero di infezioni osservate in un breve periodo di tempo ha portato alla preoccupazione generale che le risorse sanitarie potessero essere nuovamente insufficienti.

Le prove iniziali indicavano che due dosi di vaccino offrivano una protezione limitata contro la variante Omicron e che una dose booster somministrata era efficace nel prevenire malattie sintomatiche e gravi. Da allora studi di laboratorio e real world hanno mostrato una diminuzione dell'immunità già 10 settimane dopo la terza dose.

In Paesi con campagne precoci per le dosi di richiamo come Israele, Regno Unito e Stati Uniti, l'inizio dell'ondata Omicron si è verificata in un momento in cui molte persone, in particolare quelle che erano più vulnerabili a Covid-19 grave, avevano ricevuto la dose di richiamo diversi mesi prima. Pertanto, i responsabili politici hanno considerato l'offerta di una quarta dose di vaccino alle persone più vulnerabili come possibile protezione contro la variante omicron. L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare l'effettivo vantaggio di una quarta dose di vaccino nei confronti di vari outcome correlati a Covid-19, analizzando la campagna di vaccinazione del Ministero della Salute israeliano alla quarta dose per le persone ad alto rischio (età ≥ 60 anni o affette da immunodeficienza) ad almeno 4 mesi di distanza dalla terza dose di vaccino.

Le evidenze nella Real World Evidence dell'efficacia della quarta dose di Comirnaty è stata pubblicata in studi recenti, ed ha dimostrato che la quarta dose è più efficace nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 e la malattia grave rispetto a tre dosi. Nonostante tali risultati, non sono state incluse prove sull'efficacia di una quarta dose nel prevenire ulteriori esiti, come l'ospedalizzazione o la morte correlata a Covid-19 e alcuni fattori confondenti potenzialmente importanti, come condizioni coesistenti.

In questo studio sono stati utilizzati i repository di dati della più grande organizzazione sanitaria in Israele (Clalit Health Services, CHS) per stimare l'efficacia relativa di una quarta dose del vaccino Comirnaty rispetto a tre dosi nel prevenire una serie di esiti correlati a Covid-19 tra le persone di 60 anni di età o più anziani, tenendo conto dei potenziali fattori confonditori.

I criteri di ammissibilità dello studio hanno previsto l'inclusione di persone che, al basale, avevano 60 anni o più, assistiti dal CHS per almeno 1 anno ed eleggibili a ricevere la quarta dose di vaccino in qualsiasi momento durante il periodo di studio (cioè, vaccinato con terza dose di Comirnaty almeno 4 mesi prima) e che non aveva avuto alcuna precedente infezione da SARS-CoV-2 confermata con test PCR.

Sono stati esclusi gli operatori sanitari, le persone nelle strutture di assistenza a lungo termine, le persone confinate in casa e coloro che avevano interagito con il sistema sanitario nei 3 giorni precedenti. Quest'ultimo criterio di esclusione riduceva la probabilità dell'introduzione nel gruppo di controllo di persone che avevano deciso di ritardare la ricezione della quarta dose di vaccino a causa di malesseri fisici (possibilmente con sintomi di Covid-19).

Sono stati esaminati 5 outcome: infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla PCR, Covid-19 sintomatico, ricovero, malattia grave (definito secondo i criteri del National Institutes of Health) e morte correlata a Covid-19. Tutti i risultati sono stati valutati in due periodi di follow-up di interesse: da 7 a 30 giorni dopo la quarta dose e da 14 a 30 giorni dopo la quarta dose. Inoltre, per stimare il graduale sviluppo di immunità e valutare la somiglianza dei gruppi di studio durante i primi giorni dopo la vaccinazione, l'infezione confermata dalla PCR è stata ulteriormente valutata durante ogni giorno di follow-up.

In ogni giorno del periodo di studio, le persone ammissibili che hanno ricevuto la quarta dose del vaccino Comirnaty (gruppo a quattro dosi) sono state abbinata esattamente a individui idonei che non avevano ancora ricevuto una quarta dose in quel giorno (gruppo di controllo)

secondo una serie di potenziali fattori confondenti: età, sesso, area di residenza, settore della popolazione (arabo, ebreo ed ebreo ultraortodosso), mese di calendario in cui ogni persona ha ricevuto la terza dose di vaccino, numero di preesistenti condizioni croniche definite dal CDC come i fattori di rischio per Covid-19 grave e numero di ricoveri ospedalieri nei 3 anni precedenti.

Ciascuna coppia caso-controllo è stata seguita dalla data di abbinamento fino al primo dei seguenti eventi: esito dell'interesse; morte; conclusione dei 30 giorni di follow-up; ultimo giorno utile per la raccolta dei dati (ovvero 18 febbraio 2022); o vaccinazione con la quarta dose dell'individuo di controllo della coppia. I controlli che hanno ricevuto una quarta dose di vaccino dopo essere stati abbinati come controlli sono diventati idonei per essere reclutati nel gruppo a quattro dosi e abbinati a un nuovo controllo.

I risultati hanno riguardato 340.402 persone che hanno ricevuto la quarta dose di vaccino durante il periodo di studio, delle quali il 76,1% ha soddisfatto i criteri di eleggibilità ed il 70,3% di quelle eleggibili sono state abbinata con successo ad un controllo. Un totale di 44.362 persone che erano state inizialmente abbinata come controlli sono state reclutate nel gruppo a quattro dosi dopo aver ricevuto una quarta dose di vaccino e sono state abbinata a un nuovo controllo.

L'età media delle coppie era di 72 anni (range interquartile, IQR, da 67 a 78 anni) e il 53% erano donne. Il follow-up massimo è stato di 30 giorni dopo la quarta dose di vaccino, con un follow-up mediano di 26 giorni (IQR, 7-30). Durante i giorni da 7 a 30, l'efficacia relativa stimata della quarta dose di vaccino rispetto a tre dosi era del 45% (intervallo di confidenza al 95% [IC 95%], da 44 a 47) contro l'infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla PCR, il 55% (IC 95%, da 53 a 58) contro Covid-19 sintomatico, il 68% (IC 95%, da 59 a 74) contro ospedalizzazione correlata a Covid-19, il 62% (IC 95%, da 50 a 74) contro Covid-19, ed il 74% (95% CI, da 50 a 90) contro la morte correlata a Covid-19. Durante questo periodo, il rischio di ospedalizzazione correlato a Covid-19 è stato di 86,6 eventi ogni 100.000 persone nel gruppo a quattro dosi, rispetto a 266,7 eventi ogni 100.000 persone nel gruppo di controllo, una differenza di rischio di 180,1 eventi ogni 100.000 persone (IC 95%, da 142,8 a 211,9).

Il rischio di Covid-19 grave in questo periodo è stato di 42,1 eventi ogni 100.000 persone nel gruppo a quattro dosi, rispetto a 110,8 eventi ogni 100.000 persone nel gruppo di controllo, corrispondente a una differenza di rischio di 68,8 casi ogni 100.000 persone (IC 95%, da 48,5 a 91,9). Durante i giorni da 14 a 30, l'efficacia relativa stimata della quarta dose di Comirnaty è stata del 52% (IC 95%, da 49 a 54) contro l'infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla PCR, del 61% (IC 95%, 58 a 64) contro Covid-19 sintomatico, del 72% (IC 95%, 63-79) contro ospedalizzazione correlata a Covid-19, 64% (IC 95%, 48-77) contro Covid-19 grave e infine del 76% (IC al 95%, da 48 a 91) contro la morte correlata a Covid-19.

Le curve di incidenza cumulativa per tutti e cinque gli esiti primari, evidenziano una divergenza principalmente al giorno 7 dopo la quarta dose di vaccino. Dopo un periodo transitorio iniziale di minor rischio di infezione nel gruppo a quattro dosi, nei giorni 5 e 6 si possono osservare differenze molto piccole tra i gruppi. Successivamente, l'efficacia relativa aumenta fino a raggiungere una stima stabile di circa il 50% entro il giorno 14.

I risultati di questo studio suggeriscono fortemente che, rispetto a solo una terza dose di Comirnaty ricevuta almeno 4 mesi prima, la quarta dose ha fornito una protezione precoce contro l'infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla PCR (95% CI, dal 44% al 47% dal giorno 7 al 30; mentre dal giorno 14 al 30, dal 49% al 54%), Covid-19 sintomatico (rispettivamente dal 53% al 58% e dal 58% al 64%), ospedalizzazione correlata al Covid-19 (rispettivamente dal 59% al 74% e dal 63% al 79%), forma grave di Covid-19 (rispettivamente dal 50% al 74% e dal 48% al 77%, rispettivamente) e morte correlata a Covid-19 (rispettivamente dal 50% al 90% e dal 48% al 91%).

Dall'analisi dei dati è stato notato che nei primi giorni di follow-up subito dopo la quarta dose di vaccino le persone del gruppo a quattro dosi sembravano avere un rischio ridotto di infezione da SARS-CoV-2 confermata. Successivamente, intorno al giorno 7, l'efficacia aumentava gradualmente fino a un livello stabile intorno al giorno 14.

Questo studio è soggetto a diverse limitazioni. In primo luogo, il breve tempo di follow-up che non ha permesso di analizzare gli eventuali effetti a lungo termine. Inoltre, come per qualsiasi studio osservazionale, esiste il bias da confondimento, sebbene esso possa essere stato ridotto al minimo dal rigoroso confronto eseguito.

In conclusione, i risultati di questo studio real world suggeriscono che una quarta dose di vaccino è, almeno inizialmente, efficace contro la variante Omicron ed aumenta la protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla PCR, Covid-19 sintomatico, ospedalizzazione, malattia grave e morte correlata a Covid-19 rispetto ad una terza dose (booster) somministrata almeno 4 mesi prima tra persone di età pari o superiore a 60 anni.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato su NEJM

Riferimenti bibliografici: Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med 2022;1-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201688>.

Valutazione dell'efficacia e sicurezza a lungo termine di upadacitinib o adalimumab in pazienti con artrite reumatoide: risultati dallo studio SELECT-COMPARE

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica infiammatoria delle articolazioni associata al progressivo danno osseo e cartilagineo con conseguente perdita della mobilità e riduzione della qualità della vita. Si stima che lo 0,5% della popolazione adulta modiale sia affetta da tale patologia. La terapia farmacologica oggi disponibile ha l'obiettivo o di ottenere la remissione della patologia o, quantomeno, di rallentarne l'attività. Nei pazienti con risposta non adeguata o intolleranza al metotressato (MTX), opzioni terapeutiche alternative o combinazioni rappresentano strategie utili. Mentre farmaci biotecnologici hanno sostanzialmente modificato la gestione dell'AR, circa il 30-40% dei soggetti in trattamento con anti TNF- α non rispondono in maniera soddisfacente, soprattutto nel lungo termine. Negli ultimi anni, un'altra classe di farmaci, gli inibitori delle Januse chinasi (JAK), si è sempre più affermata, sia in termini di efficacia sia perché sono somministrati per via orale e tale aspetto non è da sottovalutare considerata la cronicità della malattia. L'efficacia e sicurezza di upadacitinib, un inibitore delle JAK, è stata valutata in un'ampia popolazione di pazienti con AR selezionati da sei studi clinici randomizzati di fase III. Lo studio SELECT-COMPARE è focalizzato su pazienti con AR in fase attiva nonostante il trattamento con MTX ed include esclusivamente un braccio di controllo a lungo termine con adalimumab, inibitore del TNF, per un periodo di osservazione di 10 anni. Da notare, upadacitinib (15 mg/die per os) più MTX ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di esiti clinici e funzionali dell'AR rispetto all'associazione adalimumab (40 mg sottocute a settimane alterne) e MTX alla 12esima settimana. I miglioramenti a favore di upadacitinib sono rimasti stabili fino alla settimana n. 72. Poiché l'AR è una malattia cronica è di fondamentale importanza valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici disponibili a lungo termine.

In tale scenario, il presente studio in corso, di estensione a lungo termine, in aperto, riporta i risultati di sicurezza ed efficacia di upadacitinib ed adalimumab in combinazione con MTX, relativi a tre anni di osservazione.

Sono stati arruolati pazienti di età pari o maggiore a 18 anni, con AR attiva (rispondenti ai criteri di classificazione ACR/EULAR del 2010) e in terapia con MTX da almeno 3 mesi raggiungendo un dosaggio stabile pari a 15-25 mg/settimana per un periodo uguale o superiore a 4 settimane prima di ricevere la prima dose del farmaco in studio. Tra i criteri di inclusione lo studio ha previsto anche i livelli di proteina C reattiva ≥ 5 mg/L ed evidenza di malattia erosiva e/o sieropositività (definita come ≥ 3 erosioni ossee delle mani e dei piedi come da radiografia o ≥ 1 erosione ossea e positività al fattore reumatoide/anticorpi anti peptide ciclico citrullinato). Tutti i pazienti erano naive al trattamento con farmaci sintetici antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) e ad adalimumab. Lo studio SELECT-COMPARE ha previsto un periodo di 26 settimane in doppio cieco, controllato con placebo; una fase di 48 settimane, in doppio cieco, con un confronto attivo e, infine, un periodo, ancora in corso, in aperto e a lungo termine per una durata totale dello studio di circa 10 anni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib 15 mg/die, placebo o adalimumab 40mg a settimane

alterne in un rapporto di 2:2:1, mantenendo sempre MTX alla base. Lì dove non si osservava il raggiungimento soddisfacente della risposta al trattamento, lo studio ha previsto lo spostamento in cieco di tali pazienti dal gruppo placebo a upadacitinib, oppure da upadacitinib a adalimumab o da adalimumab a upadacitinib nelle prime 26 settimane dello studio. Tutti i pazienti del gruppo placebo, non precedentemente recuperati, sono stati poi spostati nel gruppo upadacitinib alla settimana n. 26. Sono stati selezionati per il periodo di studio a lungo termine tutti i pazienti che avevano completato il primo periodo di studio arrivando al completamento della 48esima settimana. La valutazione della tollerabilità ha preso in considerazione i dati disponibili per ogni paziente fino alla settimana n.156. Sono stati considerati gli eventi avversi in corso di trattamento (Treatment-emergent adverse events – TEAEs), inclusi gli eventi avversi di speciale interesse (AESIs) per 100 pazienti/anno (100 PY) distinti in base all'esposizione a upadacitinib o a adalimumab. Tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi di tollerabilità i cui risultati sono stati riportati come incidenza corretta per esposizione. Relativamente agli eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) e casi di tromboembolismo venoso (TEV), una commissione indipendente è stata preposta per la relativa valutazione. Le curve di Kaplan-Meier sono state utilizzate per valutare il tempo all'insorgenza dei MACE e TEV. L'analisi dell'efficacia ha considerato la riduzione dell'attività della malattia (definita come CDAI ≤ 10), la remissione clinica (definita come CDAI ≤ 2.8), score dell'attività della malattia misurata come DAS28-CRP pari inferiore o uguale a 3,2 o $< 2,6$, remissione così come definita dall'European League Against Rheumatism (EULAR) e dall'American College of Rheumatology (ACR), le risposte ACR 20/50/70 e la valutazione del dolore. Le valutazioni appena descritte sono state effettuate alla settimana 4, 8, 12, 26 e 48 del primo periodo; durante la fase II, tali esami sono stati effettuati in corrispondenza della settimana n. 60 e ogni 12 settimane fino ad arrivare alla 156esima. E' stata altresì valutata la progressione radiografica che è stata analizzata da due ricercatori in cieco rispetto al trattamento. Le analisi di confronto tra i due trattamenti sono state condotte utilizzando il test di Cochran-Mantel-Haenszel. Il modello della covarianza è stato applicato per l'analisi statistica relativa a variabili continue considerate tra gli esiti dello studio, lì dove il trattamento è stato considerato come un fattore fisso e il fattore di stratificazione per precedente uso di DMARD biotecnologici e il relativo valore al basale sono stati invece considerati come covariate. In totale 1.629 pazienti sono stati randomizzati a ricevere almeno una dose del farmaco in studio (651 upadacitinib 15 mg, 651 placebo e 327 adalimumab 40 mg). Dei 651 soggetti trattati con upadacitinib, 252 (39%) sono stati spostati al gruppo adalimumab tra le settimane 14 e 22 o alla 26esima settimana; il 49% dei pazienti assegnati ad adalimumab sono stati invece riallocati nel gruppo upadacitinib. Più della metà dei pazienti trattati con upadacitinib ha completato il primo periodo e, successivamente, ammesso nella fase di estensione in aperto rispetto al 39% dei soggetti assegnati al gruppo adalimumab. Similmente, il 46% dei pazienti assegnati a upadacitinib rispetto al 34% di quelli trattati con adalimumab ha completato i 3 anni di trattamento continuo. In termini di tasso di eventi avversi, i due trattamenti sono risultati alquanto simili. In particolare, per upadacitinib si è osservato un tasso pari a 214.9 Eventi/100 PY, mentre per adalimumab 234.2 Eventi/100 PY. Gli eventi avversi in corso di trattamento più frequentemente osservati sono stati infezioni a livello del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto genito-urinario, nasofaringiti, aumento dei livelli degli enzimi epatici e bronchiti. Correggendo l'analisi per esposizione, il tasso di eventi avversi è risultato più elevato per adalimumab, rispetto all'inibitore JAK, ovvero 5,1 Eventi/100 PY per upadacitinib e 7,5 per adalimumab. Ad eccezione di casi di herpes zoster (HZ), aumento dei livelli di creatininfosfochinasi (CPK), disordini epatici e linfopenia, numericamente più elevati per upadacitinib, il tasso di eventi avversi di speciale interesse è risultato confrontabili tra i due trattamenti. La gravità delle infezioni è risultata simile tra i due farmaci. Relativamente ai casi di HZ, per la gran parte non gravi, questi hanno coinvolto uno o al massimo due dermatomeri senza alcun effetto né a livello del sistema nervoso né rispetto ad altre localizzazioni diverse dalla cute. In tre casi è stato riscontrato HZ oftalmico, due in soggetti in trattamento con upadacitinib. In termini di infezioni opportunistiche, risultate uguali per incidenza tra i due gruppi di trattamento, la candidosi esofagea non grave è stata quella più frequente. Relativamente ai livelli aumentati di CPK, nel 94% sono stati asintomatici o accompagnati da lievi crampi muscolari. Anche le neoplasie sono risultate tra i due trattamenti. In particolare, nel gruppo upadacitinib sono stati osservati 3 casi di melanoma maligno, tre casi di cancro ai polmoni e due carcinomi mammari. Con adalimumab, invece, sono stati riscontrati 3 casi di

cancro al colon e due ai polmoni. Quasi tutti i casi di neoplasie sono insorte in pazienti di età > di 53 anni. Infine, relativamente ai MACE, anche in questo caso i risultati indicano una sovrapposibilità tra i due farmaci con 0,4/100 PY. In generale la maggior parte dei MACE è insorta in pazienti adulti, con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Similmente ai MACE, anche per i TEV, il tasso è risultato comparabile e come per i MACE, anche in questo caso, tali eventi si sono manifestati in soggetti adulti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare o rischio trombotico. Sono stati riportati in totale 25 casi di decesso, 16 per upadacitinib e 9 per adalimumab con un tasso simile tra i due gruppi. In termini di esami ematochimici, i risultati hanno evidenziato un più elevato tasso di linfopenia, aumento di CPK di grado 3/4 e aumento degli enzimi epatici nel gruppo upadacitinib. I pazienti in trattamento con upadacitinib+MTX hanno mostrato, a 3 anni, un miglioramento delle risposte cliniche rispetto a quelli trattati con adalimumab+MTX. Dall'analisi di efficacia, misurata in termini di riduzione dell'attività della malattia, remissione clinica e DAS28(CRP) $\leq 3.2 / < 2.6$, upadacitinib è risultato migliore di adalimumab. Nello specifico, i pazienti trattati con upadacitinib+MTX hanno mostrato, rispetto a quelli trattati con adalimumab+MTX miglioramenti numerici dell'indice di disabilità (HAQ-DI) e del dolore percepito, tassi più elevati di risposte ACR e miglioramenti delle risposte cliniche in termini di riduzione di attività di malattia.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono nel lungo termine l'efficacia di upadacitinib nel trattamento dell'artrite reumatoide attiva. Allo stesso tempo, i dati di tollerabilità sono confortanti anche in considerazione di alcune problematiche di sicurezza cardiovascolari. Pertanto, sulla base del favorevole rapporto rischio/beneficio, upadacitinib 15 mg/die, si conferma quale trattamento di scelta dopo risposta non soddisfacente al metotressato.

Riferimenti bibliografici:

Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, Swierkot J, Khan N, Bu X, Li Y, Song IH. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. RMD Open. 2022 Feb;8(1):e002012. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002012. PMID: 35121639; PMCID: PMC8819784.

Conflitto di interessi: alcuni autori hanno dichiarato i propri conflitti di interesse.

Parole chiave: adalimumab; artrite; malattie cardiovascolari; reumatoide; terapie; inibitori del fattore di necrosi tumorale.

Valutazione del profilo di efficacia e sicurezza della terapia antitrombotica con rivaroxaban e clopidogrel in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La malattia coronarica (CHD) e la fibrillazione atriale (FA) sono le due principali malattie cardiovascolari con il più alto tasso di disabilità e mortalità sia nei paesi orientali che occidentali. La fibrillazione atriale è un fattore di rischio nonché una conseguenza delle sindromi coronariche acute (SCA), con un paziente su cinque che sviluppa fibrillazione atriale entro 5 anni dalla SCA. La malattia coronarica colpisce circa il 30% dei pazienti con fibrillazione atriale e circa il 10% di tutti i pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI). La PCI è uno dei metodi principali per la SCA. La scelta di una doppia terapia antiplastrinica (DAPT) con aspirina e clopidogrel è la chiave per prevenire la trombosi dello stent dopo PCI. Il trattamento della fibrillazione atriale si basa sui farmaci anticoagulanti orali (OAC) per ridurre gli eventi tromboembolici come l'ictus. La difficoltà della terapia anticoagulante per CHD complicata da FA è che queste due classi di farmaci non possono essere completamente sostituite e l'associazione dei farmaci antiaggreganti ed anticoagulanti comporta anche il rischio di un aumento di sanguinamento. Come ottenere il massimo beneficio e ridurre al minimo il rischio di sanguinamento è fondamentale per sviluppare una terapia anticoagulante per i pazienti con malattia coronarica complicata da fibrillazione atriale. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano che i pazienti con fibrillazione atriale possano ricevere una triplice terapia a breve termine con OAC più DAPT

dopo PCI, seguita da OAC più clopidogrel, che può essere mantenuta solo con OAC dopo 1 anno dalla PCI e per tutta la vita.

Allo stato attuale, sebbene le linee guida forniscano raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con SCA complicata da FA, la maggior parte di esse si basano su evidenze emerse da soggetti caucasici. Tuttavia, in Cina la percentuale di prescrizioni di anticoagulanti (tradizionali come il warfarin e nuovi come rivaroxaban, un inibitore diretto del fattore Xa) per i pazienti con fibrillazione atriale è bassa. Lo studio PCI PIONEER-AF ha suggerito che rivaroxaban potrebbe sostituire il warfarin ed essere usato insieme al clopidogrel come terapia anticoagulante dopo PCI nei pazienti con AF. Tuttavia, al momento, non esiste uno studio su larga scala incentrato sull'efficacia e sulla sicurezza del rivaroxaban, in associazione con clopidogrel, nei pazienti con SCA complicata da FA sottoposti a PCI.

Lo studio di seguito presentato ha valutato il profilo di efficacia e sicurezza di rivaroxaban in associazione con clopidogrel come terapia anticoagulante dopo PCI in pazienti cinesi con SCA complicata con AF.

Sono stati selezionati un totale di 100 pazienti con SCA e fibrillazione atriale non valvolare (NVA) sottoposti a PCI nell'ospedale Second Hospital of Hebei Medical University da gennaio 2018 a settembre 2018. I partecipanti eleggibili allo studio erano adulti affetti da NVA diagnosticata mediante ecocardiografia ed elettrocardiogramma; che necessitavano di una terapia anticoagulante secondo il punteggio CHADS₂-VASC* e in cui era stato impiantato uno stent medicato. Sono stati, invece, esclusi i soggetti con: grave disfunzione epatica e renale (CrCl < 30 ml/min); sanguinamento attivo clinicamente rilevante o malattie con un evidente rischio di emorragia intensa; uso combinato di ciclosporina, ketoconazolo sistemico, itraconazolo, tacrolimus e dronedarone; controindicazioni all'uso di farmaci antiplastrinici e anticoagulanti; allergia ai farmaci; scarsa compliance e impossibilità ad un regolare monitoraggio di indici di riferimento, come il rapporto internazionale normalizzato (INR), su indicazione medica.

I pazienti sono stati divisi in maniera random in due gruppi. Il gruppo in studio (gruppo rivaroxaban) è stato trattato con 15 mg di rivaroxaban e 75 mg di clopidogrel (per via orale) al giorno per un anno dopo PCI. Il gruppo di controllo (gruppo warfarin) ha ricevuto una tripla terapia con warfarin, clopidogrel e aspirina. Il regime prevedeva l'assunzione di warfarin per via orale principalmente con una dose iniziale di circa 1-3 mg, che è stata successivamente adattata in base ai risultati del monitoraggio del INR con un intervallo ottimale compreso tra 2,0 e 3,0 in 2-4 settimane. Successivamente è stato monitorato secondo le linee guida. Allo stesso tempo, sono stati prescritti per via orale 1 volta al giorno 100 mg di aspirina (interrotta dopo 6 mesi) e 75 mg di clopidogrel; warfarin e clopidogrel sono stati sospesi dopo un anno.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per 12 mesi e il follow-up è stato effettuato tramite visita ambulatoriale o contatto telefonico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una rivalutazione di routine della funzionalità epatica e renale, ematica, un elettrocardiogramma ed una ecografia cardiaca. È stato anche monitorato il rischio di embolia sistemica, cerebrale o polmonare, o qualsiasi altro evento di sanguinamento. Il rischio di sanguinamento è stato valutato in base al punteggio HAS-BLED** e in base ad esso è stato deciso se ampliare il follow-up.

Gli endpoint primari di efficacia erano i principali eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari (MACCE) comparsi entro 12 mesi, inclusi morte da tutte le cause, infarto miocardico non fatale (IM), trombo dello stent (ST), rivascolarizzazione non pianificata (PCI o bypass coronarico) e ictus. L'ictus è stato definito come un difetto neurologico focale che è durato per più di 24 ore, che può provocare un evento vascolare con conseguente ricovero ospedaliero o morte.

Gli endpoint secondari di sicurezza erano il sanguinamento maggiore e minore con necessità di trattamento (TIMI) a 12 mesi e i criteri diagnostici del TIMI erano l'emorragia grave, incluso ictus emorragico (confermato da tomografia computerizzata o risonanza magnetica della testa) o segni emorragici clinicamente evidenti con diminuzione del livello di emoglobina ≥ 5 g/dl. Se non vi era una apparente sede di sanguinamento e il livello di emoglobina era ridotto di 5 g/dl o ≥ 4 g/dl, allora era considerato un sanguinamento minore.

In questo studio sono stati arruolati un totale di 100 pazienti, di cui 63 uomini e 37 donne. L'età variava dai 37 ai 77 anni, con un'età media di 58 anni. I pazienti nel gruppo warfarin

erano 51, mentre nel gruppo rivaroxaban 49. Non vi era differenza nella prevalenza di ipertensione, diabete, ictus insufficienza cardiaca tra i due gruppi. La maggior parte delle caratteristiche cliniche al basale non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi, inclusi il punteggio CHADS2-VASC e il punteggio HAS-BLED.

Tutti i pazienti sono stati monitorati per 12 mesi e un totale di 8 (8,00%) pazienti presentava eventi MACEE, inclusi 3 infarti del miocardio non fatali (3,00%), 1 rivascolarizzazione non pianificata (1,00%) e 4 ictus (4,00%). Non si è verificato alcun decesso da tutte le cause o trombosi dello stent. Il numero di eventi MACEE nel gruppo warfarin era 5 (9,80%), di cui 1 infarto miocardico non fatale (2,00%), 1 rivascolarizzazione non pianificata (2,00%) e 3 ictus (5,90%). Il numero di eventi MACEE nel gruppo rivaroxaban è stato 3 (6,10%), di cui 2 infarti miocardici non fatali (4,10%) e 1 ictus (2,00%). Sebbene gli eventi MACEE nel gruppo rivaroxaban fossero inferiori a quelli del gruppo warfarin, il rischio di eventi MACEE nei due gruppi non era statisticamente significativo.

Tutti i pazienti sono stati monitorati per 12 mesi e in 9 casi (9,00%) sono stati riscontrati eventi emorragici, di cui 1 caso con sanguinamento maggiore e 8 con sanguinamento minore. Il numero di eventi emorragici nel gruppo warfarin era 8 (15,7%), di cui 1 caso (1,00%) con sanguinamento maggiore, manifestato principalmente come emorragia cerebrale. Nel gruppo rivaroxaban si è verificato solo un evento emorragico (2,00%), presentato come sanguinamento minore, mentre non sono stati riscontrati casi di sanguinamento maggiore. Il rischio di sanguinamento nel gruppo warfarin era, invece, significativamente superiore a quello del gruppo rivaroxaban ($P=0,047$). Sono stati ulteriormente analizzati i fattori di rischio per eventi emorragici utilizzando il modello di regressione di COX e i risultati hanno mostrato che l'uso di warfarin era un fattore di rischio indipendente per eventi emorragici (HR 8,22, IC 95%: 1,03-65,74), mentre nessun altro rischio è stato riscontrato.

In conclusione, i risultati di tale studio hanno mostrato che, nei pazienti con sindrome coronarica acuta complicata da fibrillazione atriale e sottoposti a PCI, l'efficacia della doppia terapia antitrombotica con rivaroxaban e clopidogrel, era simile alla tripla terapia antitrombotica con warfarin, aspirina e clopidogrel. Tuttavia, la doppia terapia con rivaroxaban e clopidogrel ha mostrato esiti migliori in termini di sicurezza. Il profilo di sicurezza è stato valutato principalmente per la comparsa o meno di eventi emorragici, tra cui sanguinamento maggiore e minore TIMI. È stato dimostrato che il rischio totale di sanguinamento maggiore nel gruppo rivaroxaban era inferiore dell'88% rispetto a quello del gruppo warfarin.

Al momento, vi sono pochissimi studi incentrati sulla terapia antitrombotica dopo PCI per i pazienti con SCA complicata da FA nella popolazione cinese. Questo studio fornisce, quindi, una scelta migliore per i pazienti con SCA e FA dopo PCI. La doppia terapia con rivaroxaban più clopidogrel può sostituire la DAPT combinata con warfarin, poiché può ottenere un migliore effetto terapeutico e ridurre l'insorgenza di sanguinamento e altri eventi avversi, in modo da migliorare la prognosi e la qualità di vita dopo PCI. Come sottolineato dagli autori, tale studio presenta alcuni limiti, tra cui il campione di pazienti limitato poiché trattasi di studio monocentrico su scala regionale e un tempo di follow-up relativamente breve per monitorare gli effetti a lungo termine.

In conclusione, per i pazienti cinesi con sindrome coronarica acuta complicata da fibrillazione atriale dopo PCI, la doppia terapia con clopidogrel e rivaroxaban ha un effetto equivalente alla tradizionale tripla terapia con warfarin, aspirina e clopidogrel, con eventi emorragici potenzialmente inferiori. Ciò potrebbe fornire evidenze per l'impiego in Cina di rivaroxaban e clopidogrel nei pazienti post-PCI con fibrillazione atriale combinata con malattia coronarica.

Parole chiave: efficacia, sicurezza, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale, rivaroxaban, clopidogrel, warfarin, aspirina, intervento coronarico percutaneo, pazienti cinesi

Note:

*Il CHA2DS2-VASc è uno score ampiamente validato e comunemente usato per valutare il rischio trombo-embolico in pazienti affetti da FA. Lo score è calcolato in base alla presenza di alcuni fattori di rischio (scompenso cardiaco, ipertensione, età, diabete, storia di eventi tromboembolici, patologia vascolare, sesso), che sono contemporaneamente noti fattori predisponenti per la FA. Punteggio CHA2DS2 VASc < 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); >4: Alto rischio TE.

**** Il punteggio HAS-BLED è in grado di identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare emorragia maggiore. Un punteggio HAS-BLED>3 indica prudenza e controlli più frequenti nei pazienti con FA in terapia con anticoagulanti orali e suggerisce inoltre la correzione di quei fattori di rischio di sanguinamento potenzialmente reversibili. La valutazione del punteggio HAS-BLED è consigliata nei pazienti con FA a rischio trombo-embolico intermedio (CHA2DS2-VASC=1), per i quali, in caso di HAS-BLED>3 potrebbe essere ragionevole un rinvio della terapia con anticoagulanti orali o l'uso dei nuovi anticoagulanti orali.**

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

Riferimento bibliografico:

Bai L, Yang XH, Zhou YQ, Cui XR, Fu LZ, Zhang JD. Safety and Efficacy Evaluation of Antithrombotic Therapy with Rivaroxaban and Clopidogrel After PCI in Chinese Patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2022; 28:10760296221074681.

Sicurezza ed efficacia di risdiplam una volta al giorno nell'atrofia muscolare spinale di tipo 2 e non deambulante di tipo 3 (SUNFISH parte 2): uno studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo

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

L'atrofia muscolare spinale (Spinal muscular atrophy, SMA) è una rara malattia neuromuscolare a trasmissione ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata da una progressiva degenerazione del motoneurone e debolezza muscolare. La SMA è causata da una mutazione del gene di sopravvivenza del motoneurone 1 (Survival Motor Neuron 1, SMN1). Questo gene è responsabile della produzione della proteina di sopravvivenza dei motoneuroni (Survival Motor Neuron, SMN), essenziale per la sopravvivenza e il funzionamento dei motoneuroni. I pazienti con SMA presentano, invece di SMN1 funzionante, un numero variabile di copie di un secondo gene di sopravvivenza del motoneurone definito SMN2 (Survival Motor Neuron 2), che codifica per una forma più corta della proteina SMN, la cui funzionalità è minore rispetto alla corrispondente SMN prodotta da SMN1. In particolare, il trascritto pre-mRNA di SMN2 subisce uno splicing alternativo per escludere l'esone 7, con conseguente bassa espressione di SMN funzionale, che non è in grado di compensare la perdita di SMN1. Esistono tre trattamenti approvati per l'atrofia muscolare spinale: nusinersen, un oligonucleotide antisense somministrato per via intratecale e progettato per agire sul gene SMN2; onasemnogene abeparvovec, una terapia genica associata ad adenovirus somministrata per via endovenosa e concepita per fornire all'organismo una versione sana del gene SMN1; e infine risdiplam, una piccola molecola somministrata per via orale che modifica lo splicing pre-mRNA del SMN2 per promuovere l'inclusione dell'esone 7 e aumentare la produzione di SMN funzionale. Risdiplam è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento di SMA in pazienti con età ≥ 2 mesi e dall'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency, EMA) nell'Unione Europea (UE) per il trattamento di pazienti con età ≥ 2 mesi affetti da SMA causata da mutazioni del gene SMN1 nel cromosoma 5q, con diagnosi clinica di SMA di Tipo 1, 2 o 3 o con da una a quattro copie di SMN2. L'approvazione di risdiplam si è basata sui risultati di due studi clinici, FIREFISH e SUNFISH, volti a valutare efficacia e sicurezza di risdiplam. In particolare, FIREFISH è stato condotto su pazienti sintomatici con SMA a esordio infantile, mentre lo studio SUNFISH ha valutato risdiplam nel trattamento della SMA a esordio tardivo. Quest'ultimo era diviso in due parti: una prima (parte 1) di tipo esplorativo e volta alla selezione della dose e una seconda (parte 2) di tipo confermatario.

In questo studio sono stati riportati i risultati di SUNFISH parte 2, lo studio cardine che ha portato all'approvazione di risdiplam in pazienti con SMA. Lo scopo dello studio è stato valutare la sicurezza e l'efficacia di risdiplam in pazienti con atrofia muscolare spinale di tipo 2 e non deambulante di tipo 3.

SUNFISH parte 2 è uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui sono stati reclutati pazienti di età compresa tra 2 e 25 anni con SMA

geneticamente confermata in 42 ospedali in 14 paesi in Europa, Nord America, Sud America e Asia. Lo studio aveva come endpoint primario la variazione dopo un anno di trattamento del punteggio della scala Motor Function Measure-32 (MFM32), utilizzata per la valutazione di diverse funzioni motorie, nel gruppo risdiplam rispetto al gruppo placebo. I partecipanti erano eleggibili se non erano deambulanti, se potevano sedere in modo indipendente, se avevano un punteggio di almeno 2 nella voce A del Revised Upper Limb Module (RULM), se avevano un test di gravidanza negativo e infine se non avevano ricevuto un trattamento con una terapia mirata a SMN2 o una terapia genica. I pazienti sono stati stratificati per età e assegnati in modo random (2:1) a ricevere risdiplam orale giornaliero, alla dose di 5,00 mg (per individui di peso ≥ 20 kg) o 0,25 mg/kg (per individui di peso < 20 kg) o placebo orale giornaliero (abbinato a risdiplam per colore e gusto). L'assegnazione del trattamento è stata condotta mediante randomizzazione a blocchi permutati con un sistema computerizzato gestito da una parte esterna. I pazienti, i ricercatori e tutti gli individui in contatto diretto con i pazienti sono stati mascherati per l'assegnazione del trattamento. Tutti gli individui che erano stati assegnati in modo casuale a risdiplam o placebo e che non soddisfacevano i criteri per l'esclusione degli elementi mancanti prespecificati, sono stati inclusi nell'analisi primaria di efficacia mentre gli individui che avevano ricevuto almeno una dose di risdiplam o placebo sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza.

Tra il 9 ottobre 2017 e il 4 settembre 2018, 180 pazienti con SMA di tipo 2 (n= 128; 71%) o di tipo 3 (n= 52; 29%) sono stati randomizzati a ricevere risdiplam (n=120) o placebo (n=60). L'età mediana allo screening era di 9 anni (range: 2-25 anni) ed erano principalmente di genere femminile (n=61; 51%). Per l'analisi dell'endpoint primario sono stati inclusi 115 pazienti del gruppo risdiplam e 59 pazienti del gruppo placebo. Al mese 12, la variazione del punteggio MFM32 ha evidenziato una differenza statisticamente e clinicamente significativa tra il gruppo trattato con il farmaco rispetto al placebo. I pazienti trattati con risdiplam hanno infatti visto un aumento medio di 1,36 (IC 95% da 0,61 a 2,11) nel loro punteggio MFM32 a un anno, rispetto a una diminuzione media di 0,19 (da -1,22 a 0,84) nei pazienti trattati con placebo. 120 pazienti che hanno ricevuto risdiplam e 60 pazienti che hanno ricevuto placebo sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza. Il farmaco è risultato ben tollerato. Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati ipertensione (n=25; 21%), infezioni del tratto urinario (n=24; 20%), diarrea (n=20; 17%), rash (n=20; 17%), ulcere della bocca (n=8; 7%), e artralgia (n=6; 5%). Relativamente agli eventi avversi gravi, l'incidenza degli stessi è stata simile tra i due gruppi di trattamento (n=24; 20% nel gruppo risdiplam contro n=11; 18% nel gruppo placebo), fatta eccezione per la polmonite più frequente nel gruppo in trattamento con risdiplam (n=9; 8% nel gruppo risdiplam contro n=1; 2% nel gruppo placebo). Non sono stati invece segnalati eventi avversi fatali. Nessun evento avverso ha portato a una modifica della dose di risdiplam; le interruzioni del trattamento sono state a breve termine e si sono verificate in entrambi i gruppi.

Nel complesso, lo studio SUNFISH parte 2 ha mostrato una differenza significativa nella funzione motoria in una popolazione di età compresa tra 2 e 25 anni con atrofia muscolare spinale di tipo 2 o di tipo 3 non deambulante trattata con risdiplam rispetto al placebo. In particolare, le analisi esplorative per sottogruppi hanno mostrato che la funzione motoria era generalmente migliorata negli individui più giovani e stabilizzata negli individui più anziani. Lo studio SUNFISH parte 2 è ancora in corso e fornirà ulteriori prove riguardanti la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di risdiplam.

Conflitto di interesse: EM ha ricevuto compensi per far parte di comitati consultivi scientifici; compensi dei relatori di F Hoffmann-La Roche, Biogen, AveXis/Novartis, Scholar Rock e Cytokinetics; e borse di studio da parte di Biogen durante lo svolgimento dello studio. ND ha fatto parte dei comitati di consulenza scientifica per i prodotti farmaceutici F Hoffmann-La Roche e Novartis; ha ricevuto compensi personali da Biogen per congressi e viaggi. ESM riferisce di aver fatto parte di comitati consultivi per Biogen e Scholar Rock. Ha ricevuto onorari di consulenza, supporto di viaggio e relatore come contraente indipendente da F Hoffmann-La Roche, Biogen, AveXis e Scholar Rock. AN ha ricevuto compensi per far parte di comitati consultivi scientifici e compensi per relatori da F Hoffmann-La Roche. MO segnala sovvenzioni da F Hoffmann-La Roche durante lo svolgimento dello studio e ha ricevuto sovvenzioni come sperimentatore di studi clinici da Biogen. KS segnala sovvenzioni da F Hoffman-La Roche/Chugai Pharmaceutical durante lo svolgimento dello studio e borse di studio da Biogen Japan e tasse di lezione

da Novartis Pharmaceuticals, al di fuori del lavoro presentato. Il CV riporta le spese personali e il sostegno finanziario al suo istituto da parte di F Hoffmann-La Roche per attività al di fuori del lavoro presentato. GB ha ricevuto compensi per consulenze e compensi per relatori da F Hoffmann-La Roche e AveXis e compensi per relatori da PTC Therapeutics. NG segnala le commissioni per la partecipazione ai comitati consultivi e le presentazioni ai simposi di F Hoffmann-La Roche, Biogen e AveXis. JK ha ricevuto sovvenzioni o contratti da Novartis Gene Therapies e Biogen. Ha ricevuto compensi per consulenze e relatori da F Hoffmann La Roche, Biogen e Novartis Gene Therapies e compensi per consulenze da Scholar Rock. AK-P riferisce di aver ricevuto una sovvenzione di sostegno istituzionale da Biogen; far parte di comitati consultivi scientifici e ricevere compensi per relatori da Biogen, F Hoffmann-La Roche, Novartis e PTC Therapeutics; e ricevere compensi personali da Biogen e F Hoffmann-La Roche per il supporto di viaggio. LS ha ricevuto sovvenzioni e compensi personali da F Hoffman-La Roche, Biogen e AveXis/Novartis Gene Therapy e compensi personali da Cytokinetics, al di fuori del lavoro presentato. OK riferisce di essere stato in precedenza un dipendente e azionista di F Hoffmann-La Roche durante il lavoro presentato e che ora ricopre la carica di Chief Medical Officer onorario presso la Spinal Muscular Atrophy Foundation. JWD ha ricevuto compensi per far parte di comitati consultivi scientifici da Biogen, Novartis, Sarepta e Avidity; ha ricevuto onorari di consulenza da Affinia Therapeutics e Shift Therapeutics per una piattaforma terapeutica; e ha ricevuto sovvenzioni per studi clinici da F Hoffmann-La Roche, Biogen, Novartis Gene Therapies, Cytokinetics, Scholar Rock e Sarepta. CM, PF, MG, KG, HK, HS, RSS e WYY riferiscono di essere attuali dipendenti e azionisti di F Hoffmann-La Roche. OB-T non ha dichiarato interessi concorrenti. CM, PF, MG, KG, HK, HS, RSS e WYY riferiscono di essere attuali dipendenti e azionisti di F Hoffmann-La Roche. OB-T non ha dichiarato interessi concorrenti.

Riferimento bibliografico: Mercuri, E., Deconinck, N., Mazzone, E. S., Nascimento, A., Oskoui, M., Saito, K., Vuillerot, C., Baranello, G., Boespflug-Tanguy, O., Goemans, N., Kirschner, J., Kostera-Pruszczyk, A., Servais, L., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kletzl, H., Scalco, R. S., Staunton, H., [...] Dunaway Young, S. (2022). Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 21(1), 42–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00367-7).

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Palloncino spaziatore subacromiale biodegradabile per le lesioni irreparabili della rottura della cuffia dei rotatori della spalla (START:REACTS): uno studio clinico a gruppi sequenziali, controllato, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco

A cura della Prof.ssa Maria Cecilia Giron

Le lesioni dei tendini della cuffia dei rotatori che circondano l'articolazione della spalla sono una causa comune di dolore, anche forte, e disabilità alla spalla che limita le semplici attività della vita quotidiana, comportando significativi costi sociali a causa dei costi di trattamento e della perdita della capacità lavorativa. Circa la metà di coloro che presentano tali lesioni viene trattata chirurgicamente ma circa un terzo di questi interventi risultano non risolutivi. Le lesioni possono diventare irreparabili quando il tendine si danneggia e si ritrae o il muscolo si atrofizza, dal momento che il tessuto lacerato non può essere ricucito al suo sito di attacco originale. Questo tipo di rotture sono in genere lesioni gravi che comunemente si manifestano maggiormente nelle persone anziane, con sviluppo di dolore e più grave disabilità, esito peggiore dall'intervento chirurgico e meno opzioni di trattamento rispetto a coloro che hanno subito una riparazione. Di conseguenza, sono state introdotte nuove tecniche chirurgiche per migliorare il decorso della patologia, come ad esempio l'impiego del dispositivo medico (DM) InSpace (Stryker, USA), un distanziatore subacromiale, costituito da un palloncino biodegradabile riempito di soluzione fisiologica che viene inserito chirurgicamente nello spazio tra omero e acromion, così da ridurre potenzialmente l'attrito dell'articolazione, migliorare la meccanica della spalla interessata e favorire la riabilitazione. Il DM ha ricevuto il marchio CE in 2010 ed è stato introdotto nel Regno Unito nel 2013. Nel 2016, il National Institute for Health and Care Excellence ha pubblicato una raccomandazione sulla necessità di svolgere uno studio clinico su questo DM. Solo a luglio 2021, ha ricevuto l'autorizzazione dalla Food and Drug

Administration (FDA) negli Stati Uniti, dopo che sono stati impiantati circa 29000 DM al di fuori degli Stati Uniti. Le prime piccole serie di casi hanno documentato risultati clinici incoraggianti, ma alcuni studi hanno riportato scarsi risultati o addirittura infiammazione e dolore; pertanto, sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati per determinare l'efficacia di questo DM. Nuove tecniche e dispositivi chirurgici sono spesso introdotti nella pratica clinica sulla base dei dati delle prime serie di casi, poiché gli studi interventistici in genere richiedono molti anni per essere completati, ma possono intrinsecamente esporre i pazienti a maggiore rischio di reazioni avverse. Studi basati su disegni adattativi possono ridurre il tempo necessario per eseguire la valutazione degli effetti dell'impianto ed esporre un numero inferiore di persone tossicità. Utilizzando la correlazione tra gli esiti precedenti e gli esiti primari successivi, gli studi adattativi possono essere estesi a molti più contesti, comprese le sperimentazioni di nuove tecniche chirurgiche.

Scopo del presente studio clinico adattativo, randomizzato, multicentrico, controllato, in doppio cieco, è stata la valutazione dell'efficacia clinica di un palloncino distanziatore subacromiale per la cura di lesioni irreparabili sintomatiche della cuffia dei rotatori.

Gli autori dell'University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust (Coventry, Gran Bretagna) hanno eseguito questo studio controllato randomizzato in doppio cieco, multicentrico, di superiorità (IDEAL stage 3) in 24 ospedali nel Regno Unito utilizzando un disegno adattativo sequenziale di gruppo con due analisi intermedie preplanificate. I partecipanti sono stati reclutati da ambulatori o liste d'attesa per intervento chirurgico. Sono stati inclusi adulti con lesione irreparabile della cuffia dei rotatori e con sintomi come dolore e perdita di funzione, che giustificavano un intervento chirurgico. Come criteri di esclusione sono stati scelti: osteoartrite avanzata della spalla alla diagnostica per immagini preoperatoria; deficit sottoscapolare; pseudoparalisi (queste tre condizioni patologiche sono considerate controindicazioni per l'impianto del DM InSpace); indicazione medica di innesto di interposizione o innesto tendineo; disturbo della spalla omolaterale non correlato; condizioni neurologiche o muscolari interferenti con la misurazione della forza o la riabilitazione; precedente frattura dell'omero prossimale; precedente ingresso in questo studio clinico (ad esempio per curare l'altra spalla); incapacità di completare le procedure di prova; non idoneità ad intervento chirurgico. Nel caso di scoperta che la rottura della cuffia dei rotatori poteva essere riparata al momento dell'intervento chirurgico, il paziente è stato escluso dallo studio e non è stato randomizzato. In seguito ad artroscopia standard della spalla, conferma intraoperatoria dell'idoneità e misurazione delle dimensioni della lesione, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1 al gruppo di solo debridement o al gruppo di debridement + DM, utilizzando un sistema informatico remoto. I partecipanti e i valutatori non conoscevano a quale dei due gruppi sono stati assegnati. La cecità di assegnazione ai due gruppi è stata ottenuta utilizzando incisioni identiche per entrambe le procedure, oscurando la nota dell'operazione, ed è stato offerto un programma di riabilitazione coerente indipendentemente dall'allocazione al gruppo. L'esito primario è stato misurato con l'Oxford Shoulder Score a 12 mesi. L'analisi primaria è stata modificata sulla base dell'intention-to-treat, adattata per l'analisi intermedia pianificata.

Tra l'1 giugno 2018 e il 30 luglio 2020, sono stati valutati 385 soggetti per l'idoneità alla procedura chirurgica, di cui 317 sono stati considerati ammissibili. Tra le 249 (79%) persone che hanno acconsentito all'inclusione nello studio, solo 117 soggetti sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo di trattamento, 61 partecipanti al gruppo solo debridement (controllo) e 56 al gruppo debridement + DM (trattato). Alla prima analisi intermedia è stato raggiunto un limite di arresto predefinito e il reclutamento è stato interrotto con 117 partecipanti randomizzati, di cui il 43% di sesso femminile. Dai dati ottenuti sugli esiti primari per 114 (97%) partecipanti, è stato misurato un Oxford Shoulder Score medio a 12 mesi pari a $34,3 \pm 11,1$ nel gruppo solo debridement e $30,3 \pm 10,9$ nel gruppo debridement con DM. Non è stata evidenziata nessuna differenza nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi. Nell'analisi primaria (aggiustata solo per il design adattivo), la differenza media è risultata pari a $-4,2$ (IC95% da $-8,2$ a $-0,26$; $p=0,037$) a favore del gruppo controllo trattato con solo debridement. Utilizzando un modello aggiustato secondario predefinito per tenere conto di diverse variabili, come il valore base dell'Oxford Shoulder Score, il sesso, le dimensioni della

lesione e la fascia di età, è stata osservata una differenza media simile pari a $-4,2$ (IC 95%: da $-7,8$ a $-0,6$; $p = 0,026$). Non è stata evidenziata nessuna differenza nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi.

In conclusione, questo studio clinico ha evidenziato che il solo intervento di debridement è risultato superiore in termini di efficacia alla procedura di debridement associata ad impianto del dispositivo InSpace per i pazienti con rottura irreparabile della cuffia dei rotatori. Gli autori dello studio ritengono, infatti, poco utile il dispositivo InSpace se non addirittura dannoso, e pertanto ne sconsigliano l'uso nel trattamento di queste lesioni della spalla.

Parole chiave: palloncino spaziatore biodegradabile; lesione della cuffia dei rotatori; spalla

Conflitto d'interesse: Nessuno.

Riferimento bibliografico: Metcalfe A, et al. Subacromial balloon spacer for irreparable rotator cuff tears of the shoulder (START:REACTS): a group-sequential, double-blind, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2022;S0140-6736(22)00652-3. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00652-3.

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. 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 Concetta Rafaniello (Università della Campania) 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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.