



Newsletter numero 148 dell' 01.07.2014

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

- Enzalutamide nel carcinoma prostatico metastatico nel periodo pre-chemioterapia: risultati dello studio PREVAIL
- Carnitina e disfunzione cardiaca nei pazienti sopravvissuti a tumore pediatrico e trattati con antracicline
- Costo/efficacia della terapia tripla basata su sofosbuvir nei pazienti con epatite C di genotipo 1 non trattati
- Profilassi antimicrobica per bambini con reflusso vescicoureterale.
- Modalità di terapia antibiotica in Europa nel trattamento di pazienti con infezioni della cute e dei tessuti molli dovute a *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente: un appello per l'implementazione di criteri per uno "switch" precoce nel trattamento e per dimissioni precoci
- Effetto della dieta mediterranea sui biomarcatori di infiammazione della parete vascolare e di vulnerabilità della placca in soggetti ad alto rischio per malattia cardiovascolare. Uno studio randomizzato
- Studio ASSESS per la valutazione di pazienti con degenerazione maculare senile, precedentemente trattati con ranizumab o bevacizumab: analisi and interim a 6 mesi

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Sigaretta elettronica e inalatore di nicotina: percezioni e esperienze a confronto
- Le attuali sfide per i trial clinici sui dispositivi medici cardiovascolari
- Valutazione delle *recall* di *device* cardiovascolari e non approvati con diversi iter regolativi

Enzalutamide nel carcinoma prostatico metastatico nel periodo pre-chemioterapia: risultati dello studio PREVAIL

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Enzalutamide è un inibitore orale del recettore per gli androgeni che prolunga la sopravvivenza negli uomini con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia progredisce dopo la chemioterapia. C'è una necessità specifica per lo sviluppo di nuovi trattamenti per pazienti con carcinoma prostatico metastatico, che non hanno ancora ricevuto chemioterapia, ma nei quali la malattia progredisce nonostante la terapia di deprivazione androgenica.

Questo studio ha valutato enzalutamide nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici affetti da carcinoma prostatico metastatico, in progressione dopo deprivazione androgenica e non ancora sottoposti alla chemioterapia.

Lo studio, multinazionale, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, di fase III, ha arruolato pazienti affetti da adenocarcinoma della prostata con metastasi confermate con diagnosi istologica o citologica, aumento dei valori di prostate specific antigen (PSA), progressione radiografica o entrambi, a livello osseo o nei tessuti molli nonostante fossero in terapia con gli analoghi il fattore di liberazione dell'ormone luteinizzante - luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) o sottoposti ad orchietomia con un livello di testosterone sierico di 1,73 nmol/L o inferiore. Ai pazienti era richiesta la continuazione della terapia di deprivazione androgenica. La terapia antiandrogena precedente e l'uso concomitante di glucocorticoidi era permessa ma non richiesta. I pazienti idonei allo studio non avevano ricevuto chemioterapia citotossica, ketoconazolo o abiraterone, avevano un performance status Eastern Cooperative Oncology Group di grado 0 o 1 (nessun sintomo o lieve, ma attività faticose limitate) ed erano asintomatici (punteggio di 0-1) o lievemente sintomatici (punteggio 2-3), come misurato dal Brief Pain Inventory Short Form question 3 (nel quale il punteggio varia da 0 a 10, con punteggi elevati che indicano un aumento dell'intensità del dolore). I pazienti affetti da malattia viscerale, inclusi i polmoni e le metastasi epatiche come anche quelli con insufficienza cardiaca di classe I o II sono stati considerati idonei allo studio. Sono stati esclusi i pazienti con crisi epilettiche o con una condizione clinica che poteva conferire una predisposizione a crisi epilettiche, sebbene quelli che assumevano farmaci che riducevano le crisi epilettiche fossero inclusi nello studio.

I pazienti sono stati arruolati complessivamente in 207 centri, da settembre 2010 a settembre 2012. Tutti i pazienti sono stati randomizzati a ricevere enzalutamide per via orale (alla dose di 160 mg/die) o placebo con o senza assunzione di cibo. La randomizzazione è stata stratificata in base al centro dove è stato condotto lo studio. Il trattamento è stato continuato fino all'insorgenza di eventi avversi inaccettabili o progressione radiografica della malattia ed inizio della chemioterapia o di un farmaco in sperimentazione. Gli endpoints primari dello studio sono stati la sopravvivenza libera da progressione radiografica - radiographic progression-free survival (rPFS) e la sopravvivenza complessiva - overall survival (OS). Gli endpoints secondari erano rappresentati dal tempo all'inizio della chemioterapia, il tempo al primo evento correlato all'apparato scheletrico, la migliore risposta complessiva del tessuto molle, il tempo alla progressione dei valori di PSA ed una riduzione dei valori di PSA \geq 50% dal basale. Gli endpoints esploratori pre-specificati includevano la qualità della vita, misurata tramite la scala di valutazione Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) e la riduzione dei valori di PSA \geq 90% del basale. Le valutazioni radiografiche sono state effettuate al momento dello screening, alle settimane 9,17 e 25 e poi ogni 12 settimane. La progressione della malattia è stata valutata in base al Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) per i tessuti molli ed in base ai criteri adottati dal Prostate Cancer Clinical Trials Working Group per la progressione a livello osseo.

In totale, sono stati arruolati 1717 pazienti, di cui 872 nel gruppo enzalutamide e 845 nel gruppo placebo. I pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio sono stati 1715. A 12 mesi di follow-up, il rPFS è risultato del 65% con enzalutamide e del 14% con placebo. In

particolare, il trattamento con enzalutamide ha prodotto una riduzione dell'81% nel rischio di progressione o morte (hazard ratio HR 0,19; 95% CI 0,15-0,23; $p < 0.001$). La mediana di rPFS non è stata raggiunta con l'enzalutamide mentre è risultata pari a 3,9 mesi con il placebo. In termini di OS, ad un follow-up mediano di 22 mesi, il numero di decessi nel gruppo enzalutamide era inferiore rispetto al gruppo placebo (rispettivamente 28% vs 35%), evidenziando una riduzione del rischio di morte del 29% (HR 0,71; 95% CI 0,60-0,84; $p < 0.001$). L'OS mediana è stata stimata di 32,4 mesi nel gruppo enzalutamide e di 30,2 mesi nel gruppo placebo. Dopo aver preso visione dei risultati dell'analisi ad interim, lo studio è stato interrotto consentendo ai pazienti assegnati al placebo di poter ricevere enzalutamide. Un'analisi aggiornata dell'OS ha riportato una mediana non ancora raggiunta per i pazienti trattati con enzalutamide e pari a 31 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR 0,73; 95% CI 0,63-0,85; $p < 0.001$). È interessante notare la diversa percentuale di pazienti che ha ricevuto un trattamento antineoplastico potenzialmente efficace nella fase post-studio tra i due gruppi (enzalutamide 40% vs placebo 70%). Il beneficio di enzalutamide è stato osservato per tutti gli endpoints secondari, inclusi il tempo all'inizio della chemioterapia (HR 0,35), il tempo al primo evento scheletrico correlato (HR 0,72), una completa o parziale risposta del tessuto molle (59% vs 5%), il tempo alla progressione dei valori di PSA (78% vs 3%) ($p < 0,001$ per tutti i confronti). La fatica e l'ipertensione sono stati gli eventi avversi più frequentemente osservati con l'impiego di enzalutamide.

Dai risultati dello studio è emerso che enzalutamide prolunga il tempo alla progressione radiografica o al decesso, migliora la sopravvivenza complessiva e ritarda l'inizio della chemioterapia di una mediana di 17 mesi. Il beneficio di enzalutamide è stato osservato a 2 mesi dalla randomizzazione portando ad una riduzione dell'81% del rischio di progressione o morte. Questo beneficio è stato osservato in tutti i sottogruppi pre-specificati, inclusi i pazienti con malattia viscerale, una popolazione di pazienti con prognosi peggiore, che è stata esclusa da altri studi dove arruolavano pazienti con carcinoma prostatico metastatico che non avevano ricevuto precedente chemioterapia. Il beneficio di enzalutamide è stato ottenuto con un profilo di sicurezza favorevole. Eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati osservati maggiormente nel gruppo enzalutamide rispetto a placebo (43% vs 37%). Questo risultato probabilmente è stato influenzato dal fatto che il periodo di valutazione degli eventi avversi era superiore (circa 1 anno) per il gruppo enzalutamide rispetto a placebo. Inoltre enzalutamide non è stata associata ad epatotossicità a differenza di altri antiandrogeni.

Questo studio ha dimostrato che enzalutamide ritarda significativamente la progressione radiografica della malattia o il decesso e la necessità della chemioterapia, rallentando la riduzione qualità di vita e migliorando la sopravvivenza complessiva.

Parole chiave: enzalutamide, carcinoma prostatico metastatico, RCT

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato da Medivation e Astellas Pharma. Molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi per attività di consulenza o seminari per diverse aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014 June

Carnitina e disfunzione cardiaca nei pazienti sopravvissuti a tumore pediatrico e trattati con antracicline

A cura del Dott. Pierantonio Menna

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti sopravvissuti a tumore pediatrico hanno un più alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco congestizio (CHF). Il rischio di sviluppare CHF si correla con la dose cumulativa di antracicline, e la prognosi è piuttosto infausta (tasso di mortalità a 5 anni superiore al 50%). La metabolomica potrebbe fornire informazioni importanti sui pathways

metabolici coinvolti in questa grave conseguenza tardiva del trattamento con antracicline. Ad oggi sono stati pubblicati solo pochi studi di metabolomica in pazienti sopravvissuti a tumore pediatrico ed esposti a rischio di CHF correlato all'impiego di antracicline.

Scopo di tale studio è stato quello di identificare strategie di prevenzione primaria (supplementazione di carnitina in pazienti candidati a trattamento con antracicline) e secondaria (supplementazione di carnitina ad ogni paziente a rischio di CHF per pregresso trattamento antraciclinico) in soggetti trattati con antracicline.

DISEGNO DELLO STUDIO

In questo lavoro è stato analizzato il pathway della carnitina, un'ammina quaternaria fondamentale per l'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena (LCFA) necessari per la produzione di energia all'interno del miocardio. L'omeostasi della carnitina è garantita dalla concomitanza di più fattori: biosintesi endogena, introduzione con la dieta, eliminazione e riassorbimento a livello renale. I cardiomiociti non sono in grado di sintetizzare carnitina ex-novo ma possono accumularla per trasporto attivo. Una deplezione sistemica di carnitina potrebbe quindi determinare cardiomiopatia attraverso la mancata ossidazione e conseguente accumulo di acidi grassi e acil-carnitina. Sono stati reclutati 150 pazienti afferenti alla Cancer Survivors Clinic del City of Hope Cancer Center di Duarte (CA). I criteri di inclusione prevedevano una diagnosi di malattia neoplastica prima dei 22 anni di età, almeno due anni di distanza dall'ultimo trattamento, la presenza di antracicline nei regimi terapeutici adottati. Tutti i pazienti erano apparentemente asintomatici al momento dell'arruolamento, e venivano classificati in pazienti ad alto rischio (dose cumulativa di antracicline ≥ 300 mg/m²) o basso rischio (1-299 mg/m²). Per aumentare la probabilità di pazienti con disfunzione cardiaca asintomatica, il reclutamento aveva un disegno disproporzionale con un rapporto pazienti ad alto rischio:pazienti a basso rischio pari a 2:1. Venivano esclusi pazienti con disfunzione sintomatica in trattamento con ACE inibitori o altri farmaci cardioattivi, che nel migliorare la funzione cardiaca avrebbero anche potuto riequilibrare pattern metabolici di interesse, come dimostrato in studi precedenti. Complessivamente, la mediana dell'intervallo dalla diagnosi di cancro era di 12.4 anni (2.6 - 37.9 anni). Il 64% dei soggetti era stato trattato per tumori ematologici. La dose mediana di antracicline era 350 mg/m² (25-642 mg/m²). Ogni paziente è stato sottoposto ad uno screening metabolomico (8 pathways, 354 metaboliti). La funzione cardiaca è stata valutata con ecocardiogramma transtoracico e relativa misurazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e dello stress di parete telesistolico (ESWS). L'end point primario era la percentuale di pazienti con ESWS $>2SD$ del valore di normalità (≈ 370 g/cm²). ESWS è stato scelto perché nelle popolazioni pediatriche e adolescenziali esposte ad antracicline gli aumenti asintomatici ESWS rappresentano un indice più precoce di cardiotoxicità rispetto alle diminuzioni della LVEF.

Il valore mediano di LVEF era 60% (50-85%) ma ben 35 pazienti (29 ad alto rischio vs 6 a basso rischio) avevano disfunzione cardiaca come prespecificato dal protocollo. La prevalenza della disfunzione aumentava con la dose cumulativa di antracicline (1-99 mg/m²: 5.7%, 100-299 mg/m²: 11.4%, 300-399 mg/m²: 31.4%, ≥ 400 mg/m²: 48.6%). Rispetto ai pazienti senza disfunzione cardiaca, quelli positivi all'ecocardiogramma avevano ricevuto una dose cumulativa di antracicline di 400 vs 300 mg/m² (P<0.01). I due gruppi erano invece comparabili per sesso, razza/etnia, BMI, irradiazione toracica, pressione arteriosa media, anamnesi di terapie antiipertensive. Negli individui con disfunzione cardiaca i livelli plasmatici di 15 composti di tre pathways metabolici (metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi, e dei lipidi) erano significativamente diversi rispetto a quelli degli individui senza disfunzione. In particolare, gli individui con disfunzione cardiaca avevano livelli plasmatici di carnitina significativamente più bassi (RR 0.89; P < 0.01) rispetto ai soggetti senza disfunzione. La cardiotoxicità indotta dalle antracicline rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti sopravvissuti a tumore pediatrico ed esposti a questi farmaci. Ad oggi i meccanismi alla base dell'insorgenza del danno cardiaco non sono stati del tutto chiariti e pertanto sono necessari ulteriori studi per caratterizzarne la fisiopatologia. Questo studio dimostra bassi livelli di carnitina in pazienti con aumentata ESWS. Studi precedenti hanno dimostrato che la ridotta ossidazione dei

LCFA nei miocardiociti rappresenta uno dei meccanismi alla base della cardiotoxicità indotta dalle antracicline. In modelli animali, infatti, la somministrazione cronica di antracicline determina una diminuzione dose-dipendente dell'espressione delle *heart fatty acid-binding protein* (H-FABP) e dello mRNA per il *trasportatore organico cation/carnitine* (OCTN2). A questi fenomeni si associa un aumento di enzimi sierici [lattato deidrogenasi (LDH), creatina fosfochinasi cardiaca (CK-MB)], entrambi markers di danno cardiaco acuto. Per converso, sempre in modelli animali, la supplementazione di carnitina si associa ad un aumento dei livelli di espressione di OCTN2 e ad una diminuzione dei livelli sierici di LDH e CK-MB. Nei pazienti con storia di infarto acuto del miocardio si è osservato che la somministrazione di L-carnitina attenua la dilatazione del ventricolo sinistro, prevenire il rimodellamento, riduce la progressione a scompenso e morte cardiaca. Tutti questi effetti favorevoli della carnitina si riconciliano ad una ripresa del metabolismo ossidativo mitocondriale ed al ripristino delle riserve energetiche del miocardio. Piccoli studi condotti su pazienti oncologici in trattamento con antracicline hanno dimostrato una diminuzione dose-dipendente dei livelli plasmatici di carnitina che si associa ad una insufficienza ventricolare acuta sia di tipo diastolico che sistolica acuta. È tuttavia importante sottolineare l'aneddoticità di questi brevi reports, e che al momento non è stato disegnato nessuno studio controllato che valuti con il necessario potere statistico il possibile ruolo protettivo di una supplementazione cronica con carnitina in pazienti sopravvissuti a tumore pediatrico e trattati con antracicline.

La forza dello studio in questione sta nell'aver dimostrato, in un campione ancora modesto ma ben stratificato per caratteristiche clinico-demografiche, una correlazione tra antracicline, deplezione di carnitina, e sviluppo di disfunzione cardiaca verosimilmente anticipatoria di scompenso tardivo. Ciò pone le basi razionali per studi coorte su un più ampio numero di sopravvissuti a tumore pediatrico, i cui risultati potrebbero indirizzare strategie di prevenzione primaria (supplementazione di carnitina in pazienti candidati a trattamento con antracicline) e secondaria (supplementazione di carnitina ad ogni paziente a rischio di CHF per pregresso trattamento antraciclinico).

Parole chiave: carnitina, disfunzione cardiaca e antracicline

Riferimenti bibliografici

Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, Venkatramani R, Landier W, Wilson KD, Herrera C, Reichman L, Mentzer JD, Mascarenhas L, Freyer DR, Venkataraman K, Bhatia S. Carnitine and cardiac dysfunction in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun.

Costo/efficacia della terapia tripla basata su sofosbuvir nei pazienti con epatite C di genotipo 1 non trattati

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La prevalenza globale di infezione da HCV è stimata intorno al 2,2% e una recente revisione in Europa stima la prevalenza tra lo 0,6% e il 5,6%. Tale dato è importante perché l'infezione da HCV è la principale causa di cirrosi e carcinoma epatocellulare. Nel management dell'epatite C cronica risulta importante il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta al fine di evitare complicanze (varici esofagee, morte epato-correlata e carcinoma).

Negli ultimi anni lo standard nella terapia epatite C di genotipo 1 (G1) non trattati è passato dalla duplice terapia di PEG IFN + Ribavirina alla triplice terapia di associazione PEG IFN + Ribavirina + Boceprevir e Telaprevir (nuovi inibitori della proteasi di HCV NS3-NS4 di prima generazione). Malgrado l'uso di tali combinazioni terapeutiche abbia favorito un incremento di circa il 25% della risposta virologica sostenuta rispetto alla duplice terapia come indicato dagli studi SPRINT2 e ADVANCE, la bassa barriera genetica per lo sviluppo di resistenza, la bassa tollerabilità, le

numerose interazioni farmacologiche e l'elevato carico di pillole rappresentano dei limiti ad un uso estensivo della triplice terapia.

Recentemente il trial NEUTRINO ha mostrato che il sofosbuvir, un analogo nucleosidico inibitore della polimerasi NS5B in attesa di approvazione da parte delle autorità regolatorie, in combinazione con la doppia terapia PEG INF+ribavirina per 12 settimane, permette di raggiungere una risposta virologica sostenuta nel 89% dei casi di epatite C G1 non trattata, con un buon profilo di tollerabilità. Questo trial ha identificato il genotipo IL28 CC e l'assenza di cirrosi come predittori indipendenti di risposta virologica sostenuta (Lawitz E, et al. 2013).

Scopo dello studio è stato quello di stabilire il rapporto costo/efficacia dell'associazione PEG IFN+ ribavirina + Sofosbuvir, rispetto ai due differenti regimi terapeutici attualmente in uso in diversi sottogruppi di soggetti naive con epatite C G1 non trattata differenziati secondo il genotipo dell'IL28B, la severità dei livelli di fibrosi, il sottotipo di G1.

Il paziente di riferimento utilizzato in questa analisi è un soggetto caucasico, maschio, di 50 anni e 70 Kg di peso con epatite cronica G1. I pazienti sono stati discriminati in funzione della presenza/assenza di cirrosi, la presenza/assenza di genotipo IL28B CC, e di sottotipo G1a/G1b. Il caso di riferimento era rappresentato dal prototipo di pazienti arruolati negli studi NEUTRINO, ADVANCE e SPRINT2 RCT in cui sono stati registrati i dati di costo-efficacia.

È stato ipotizzato che una risposta virologica sostenuta elimina il rischio di sviluppare la malattia epatica progressiva nei pazienti con epatite C cronica, mentre nei pazienti con cirrosi, è stato considerato un rischio residuo di carcinoma epatocellulare. È stato usato un modello semi-Markov per simulare la storia naturale della epatite C cronica nei pazienti non trattati e nel gruppo non responder di ogni strategia di trattamento sull'aspettativa di vita.

Indipendentemente dall'opzione di trattamento scelto, i pazienti potrebbero seguire uno dei tre percorsi diversi in ogni ciclo di 1 anno, in base alla loro probabilità di transizione: 1) continuare nello stesso stato di salute senza soffrire di nessun evento; 2) presentare un evento correlato al fegato (sanguinamento da varici, epatocarcinoma, ascite, encefalopatia, ittero); 3) morire di una causa correlata al fegato. Dal momento che lo studio è stato condotto su una aspettativa di vita, sono state considerate anche le morti per altre cause utilizzando i tassi di mortalità età-correlata secondo i dati ISTAT in pazienti con epatite C cronica e pazienti compensati. Tutti i pazienti affetti da un evento acuto potrebbero morire durante l'anno (morte correlata al fegato) o sopravvivere (almeno per quell'anno).

Le probabilità di transizione sono state prese dagli studi precedenti che hanno utilizzato curve di sopravvivenza, funzioni di rischio cumulativo o dati aggregati di letteratura.

È stata assunta una linearità nel tempo per la transizione da epatite C cronica a cirrosi compensata, cioè ogni paziente sperimenta una progressione annua costante nella fibrosi, senza differenze nella frequenza di progressione annua. La probabilità cumulativa a 30 anni di sviluppare cirrosi compensata per i pazienti di riferimento del modello (maschio, 50 anni, fibrosi F2) è stata del 42%. Questo numero era coerente con i risultati di altri studi che riportano tassi medi dal 25% al 32% negli uomini di 40 anni con fibrosi F0. Inoltre, il modello ha prodotto un tasso di morte per cirrosi compensata del 10,5% (che include la morte per sanguinamento esofageo e patologie non correlate al fegato), e per la cirrosi scompensata e epatocarcinoma del 34,7% (30,2% per cirrosi scompensata e 4,5% per epatocarcinoma), risultando simile al 32,5% del modello utilizzato in altri studi.

In generale, e in ciascuno dei sei gruppi (IL28B CC, IL28B CT / TT, cirrosi, fibrosi F0-F3, G1A, G1B), i pazienti nel braccio 1 del modello hanno ricevuto tripla terapia con sofosbuvir, mentre i pazienti nel braccio 2 hanno ricevuto triplice terapia di associazione PEG IFN + Ribavirina + Boceprevir o Telaprevir. La principale misura di efficacia considerata è stata l'anno di vita guadagnato, calcolato come completamento di un ciclo di terapia che determinasse uno stato diverso da quello della morte.

Altri endpoint secondari considerati sono stati l'anno di vita aggiustato per la qualità e l'incremento nel rapporto fra costo dell'intervento terapeutico ed efficacia dello stesso.

Il costo del sofosbuvir è stato considerato pari a 3500 € a settimana stimando che la soglia massima di disponibilità del paziente per ogni anno di vita guadagnato fosse di 25000 €. Sono stati, inoltre, considerati i costi diretti dei singoli trattamenti e delle terapia di supporto, in particolare l'eritropoietina ed i costi diretti correlati all'assistenza ed associati alla progressione di malattia.

La triplice terapia basata su sofosbuvir è risultata essere più conveniente rispetto a quella con boceprevir in tutte le condizioni analizzate con l'eccezione della cirrosi e nei pazienti con IL28B CC, mentre è risultata più conveniente nei pazienti IL28B CT/TT (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 22.229€) e G1a (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 19.359€) rispetto al telaprevir e non conveniente in IL28B CC (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 45.330€), nella fibrosi F0-F3 (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 26.444€) e nella cirrosi (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 34.906€). Nel genotipo 1b la terapia basata su telaprevir è risultata essere più efficace e meno costosa rispetto al sofosbuvir. Includendo i costi per l'eritropoietina e gli altri costi diretti sono stati ottenute risultati analoghi: sofosbuvir è risultato più conveniente rispetto a boceprevir in tutte le strategie (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 23.459€ in G1B, 21.027€ in IL28B CC, 23.459€ in G1B, 14.321€ in IL28B CT/TT, 12.357€ in F0-F3, 9.725€ in G1a, e 2.635€ nei pazienti F4). Invece, rispetto al telaprevir, SOF era più conveniente nella fibrosi F0-F3 (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 21.776€), nei pazienti IL28B CT/TT (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 18.375€), e G1A (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 15.887€), e non conveniente nei pazienti IL28B CC (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 37.267€), e in quelli con cirrosi (costo/efficacia per anno di vita guadagnato di 25.409€).

Il costo di SOF sembra avere un forte effetto sull'analisi di costo efficacia. Un' ulteriore analisi di sensibilità mostra che riducendo ulteriormente il prezzo, sofosbuvir diventa conveniente anche nei casi di IL28B CC, nella fibrosi F0-F3 e nella cirrosi.

Nei pazienti con epatite C cronica G1 non trattati, la triplice terapia a base di sofosbuvir può essere una conveniente alternativa agli inibitori della proteasi di prima generazione a seconda dei prezzi. Il rapporto costo/efficacia di sofosbuvir migliora nei pazienti IL28B CT/TT e G1A. Sofosbuvir è inferiore al telaprevir nei pazienti G1B anche se, nella pratica clinica, questo problema potrebbe essere controbilanciato dal buon profilo di tollerabilità del sofosbuvir e la minore durata del trattamento.

Gli autori riportano alcuni limiti dello studio: 1) i dati di efficacia sono stati ricavati da studi registrati sugli inibitori della proteasi di HCV. In realtà, i dati provenienti da questi studi non sono direttamente trasferibili alla pratica clinica, poiché i pazienti di prova sono più sani, mostrano una maggiore aderenza al protocollo, e sono monitorati più attentamente; 2) il modello presentato utilizza l'aggregazione piuttosto che dati individuali dei pazienti. Di conseguenza, i risultati riflettono medie di gruppo piuttosto che singoli dati. Informazioni più dettagliate sui confronti tra i trattamenti potrebbero essere ottenute da un'analisi dei dati dei singoli pazienti, o combinando le diverse variabili che influenzano il raggiungimento della risposta virologica sostenute utilizzando modelli di rischio multivariati. Inoltre, la scarsa rappresentazione di pazienti G1B nel trial NEUTRINO limita ulteriormente le analisi in questa classe di pazienti, nei quali la reale efficacia e costo/efficacia della terapia con sofosbuvir dovrà essere ulteriormente valutata in studi più ampi; 3) La mancanza di dati sull'impatto economico delle interazioni tra i farmaci e della gestione degli effetti indesiderati, della induzione di mutazioni virali, e in particolare del profilo di tollerabilità della triplice terapia nella vita reale e in pazienti con cirrosi potrebbe aver influenzato l'analisi dei dati dello studio; 4) sono state utilizzate delle utility accettabili per la popolazione italiana. Tuttavia, è ben noto che esse possono variare ampiamente in diversi sottogruppi di pazienti. Di conseguenza, è stato valutato l'anno di vita guadagnato, come misura primaria di efficacia; 5) la probabilità di transizione da epatite C cronica a cirrosi è stata considerata rimanere costante nel tempo, diversamente da quanto riportato in altri modelli. Tuttavia, i risultati sono

sufficientemente robusti in un'ampia gamma di parametri utilizzati e sono risultati simili rispetto ad altri modelli;

6) non si è trattato di uno studio della società. Pertanto, l'analisi è stata limitata alle spese mediche; i costi indiretti, come la perdita di produttività e retribuzioni dei caregivers, non sono stati inclusi.

Parole chiave: sofosbuvir, epatite C di genotipo 1.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Riferimento bibliografico:

Petta S, et al. Cost-Effectiveness of Sofosbuvir-Based Triple Therapy for Untreated Patients With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Hepatology*; 59:1692-1705, 2014.

Profilassi antimicrobica per bambini con reflusso vescicoureterale

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il reflusso vescicoureterale è presente in un terzo dei bambini affetti da infezioni febbrili del tratto urinario ed è stato associato ad un aumento di rischio di processi di cicatrizzazione (*scarring*) nel rene.

Trial clinici (pubblicati tra il 1981 ed il 2001) hanno confrontato la chirurgia antireflusso con la profilassi antimicrobica, non mostrando differenze riguardo alla recidiva di infezioni e allo *scarring* renale; tuttavia la mancanza di un gruppo di confronto ha posto il dubbio su quale delle due terapie fosse effettivamente più efficace. Studi randomizzati più recenti (2006-2010), la maggior parte dei quali non in cieco, hanno dato risultati conflittuali per quel che riguarda la capacità della profilassi antimicrobica di ridurre le recidive.

Gli autori hanno realizzato il trial clinico Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) al fine di determinare se la profilassi antimicrobica a lungo termine in bambini affetti da reflusso vescicoureterale fosse efficace nel prevenire gli episodi febbrili o sintomatici riconducibili al tratto urinario, nel ridurre l'incidenza di *scarring* renale e in che misura contribuisse alla resistenza batterica.

Si è condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco e con controllo placebo sulla profilassi con terapia combinata con trimetoprim-sulfametossazolo, alle dosi rispettivamente di 3mg/kg e 15 mg/kg, in bambini con reflusso vescicoureterale diagnosticato dopo la prima o la seconda infezione, febbrile o sintomatica, del tratto urinario.

Il progetto è stato sponsorizzato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

Sono stati reclutati i bambini di 19 cliniche negli USA compresi tra i 2 e i 71 mesi d'età con reflusso vescicoureterale di grado da I a IV. Sono stati esclusi i bambini in cui l'ultima infezione ricorreva a più di 112 giorni prima dell'inizio dello studio, quelli che presentavano contemporanee disfunzioni urologiche, controindicazioni per l'utilizzo di trimetoprim o sulfametossazolo; il decorso è stato seguito con un follow-up di 2 anni.

Per la valutazione degli outcome sono stati presi in considerazione parametri quali piuria, urino coltura, febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) e presenza di sintomi riconducibili al tratto urinario nelle 24h. Analisi morfologiche renali sono state condotte al tempo zero e dopo 1 e 2 anni.

Come fallimento del trattamento sono state considerate le condizioni di 2 ricorrenze febbrili, una ricorrenza febbrile e 3 sintomatiche o 4 ricorrenze sintomatiche durante la durata dello studio o un aggravamento della *scarring* renale dopo 1 anno. I test per la resistenza per trimetoprim e

sulfametossazolo sono stati eseguiti su E. Coli dei pazienti stessi ottenuti per tampone rettale al tempo zero e a 24 mesi.

Dei bambini reclutati (607 in totale) l'85.8% riportava sintomi febbrili e l'80.4% presentava un reflusso vescicoureterale di grado II o III. L'aderenza alla terapia è stata buona (superiore al 75% per il 79.9% dei pazienti o comunque superiore al 50% per l'85.2%).

Il rischio di ricomparsa di eventi febbrili o sintomatici è stato ridotto della metà nei bambini sottoposti a profilassi se confrontati con il gruppo placebo (77 vs. 114), con una differenza che è aumentata con il passare del tempo. Inoltre la percentuale dei bambini che hanno raggiunto i sopra citati criteri per il fallimento della terapia è risultato doppio nel gruppo placebo rispetto a quello con profilassi antimicrobica (9.6% vs. 5%). Sulla base di un'analisi intention-to-treat, una percentuale significativamente minore di bambini che hanno ricevuto profilassi, rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo, ha avuto una recidiva febbrile o sintomatica (25,5% vs 37,4%). Analisi di sensibilità hanno confermato il dato con un rapporto 12,8% vs 25,4%.

Per quel che riguarda lo scarring renale, a 24 mesi non si sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi.

Il ceppo di E. Coli trimetorpim-sulfametossazolo resistente è stato più presente nel gruppo profilassi (63%) rispetto a quello placebo (19%).

I bambini con reflusso al basale di grado III o IV sono incorsi con più probabilità in recidive febbrili o sintomatiche rispetto ai bambini di grado I o II (64 su 280 bambini [22,9%] vs 46 su 322 [14,3%], $p = 0,003$). Rapporti di rischio per le recidive hanno costantemente favorito il gruppo di profilassi, a prescindere da sesso, età all'inizio dello studio, grado di reflusso, se i bambini avevano uno o due infezioni urinarie del tratto prima dell'inizio del trial, se l'infezione era stata causata da un patogeno resistente, e se il reflusso presente al basale era risolto, migliorato, immutato, o peggiorato a 2 anni. Il reflusso è stato considerato risolto in 218 bambini (50,9%), migliorato in 100 (23,4%), invariato in 79 (18,5%), e peggiorato in 31 (7,2%).

Non sono state riscontrate differenze significative negli eventi avversi apportati dalla cura.

La dimostrazione che la profilassi antimicrobica viene associata ad un ridotto rischio di recidiva può giustificare il riesame dell'attuale raccomandazione di un approccio di vigile attesa. Analisi decisionali e di economicità potranno aiutare a chiarire i trade-off clinici e finanziari, che potranno aiutare i medici e le famiglie a raggiungere decisioni più informate sull'opportunità di controllo sui bambini come quelli di questo studio.

Parole chiave: Reflusso Vescicoureterale, Trimetoprim-Sulfametossazolo, Profilassi antimicrobica.

Conflitto di interessi: Il Dr. Hoberman ha ricevuto compensi per la sua opinione in una causa legale che coinvolge ipoglicemia neonatale. Non sono stati riscontrati altri potenziali conflitti di interesse.

Riferimenti bibliografici

RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA., *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux*. N Engl J Med. 2014; 370(25):2367-76

Modalità di terapia antibiotica in Europa nel trattamento di pazienti con infezioni della cute e dei tessuti molli dovute a Staphylococcus aureus meticillino-resistente: un appello per l'implementazione di criteri per uno "switch" precoce nel trattamento e per dimissioni precoci

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La percentuale di pazienti con più di 80 anni sta aumentando, passando dal 4,4% nel 2008 al 12,1% nel 2060. D'altra parte, il numero di ospedali e posti letto in Europa probabilmente diminuirà. È quindi necessario implementare programmi per permettere a pazienti ospedalizzati di

continuare i trattamenti a casa. Un passo importante per favorire questi programmi a costo zero, è passare, quando possibile, da una terapia e.v. ad una terapia orale ad esempio nel trattamento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Trial clinici suggeriscono che in Europa il trattamento delle infezioni da MRSA, particolarmente quelle cutanee complicate, prevede una ospedalizzazione più lunga rispetto ad altre parti del mondo. Poco si sa relativamente a questi trattamenti nel mondo reale.

Scopo di questo studio osservazionale retrospettivo è stato quello di: 1) conoscere le diversità nel trattamento ospedaliero delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli da MRSA (MRSA cSSTI) in 12 paesi europei; 2) valutare la presenza di linee guida locali nell'uso degli antibiotici e loro impatto; 3 e 4) descrivere le potenziali opportunità economiche e non, nel caso in cui venissero applicati i criteri standard per terminare il trattamento anti-MRSA, in modo tale da migliorare l'efficienza nel trattamento di questi pazienti.

Lo studio è stato condotto in 12 paesi europei: Austria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Spagna e Gran Bretagna. Sono stati inclusi pazienti ospedalizzati tra il primo luglio 2010 e il 30 giugno 2011 e che sono stati dimessi vivi prima del 31 luglio 2011. I pazienti dovevano avere più di 18 anni, diagnosi di MRSA cSSTI (cioè cellulite profonda e/o estesa, ferite o ulcere infette, ascessi significativi diversi da quelli trattabili principalmente con intervento chirurgico) e aver ricevuto più di 3 giorni di antibiotici i.v. anti-MRSA. Criteri di esclusione sono stati: paziente trattato per lo stesso SSTI da meno di 3 mesi dall'ospedalizzazione, piede diabetico, osteomielite, endocardite infettiva, meningite, infezione alle articolazioni, fascite necrotizzante, gangrena, infezione su protesi. I pazienti sono stati esclusi anche se in cinta o in allattamento, con infezioni concomitanti in altri siti (batteriemia, polmonite), immunocompromessi (con tumori ematologici o artrite reumatoide, neutropenia conseguente a chemioterapia, in terapia steroidea) o arruolati in altri studi clinici relativi al cSSTI.

I pazienti inclusi nello studio sono stati scelti in modo casuale per rappresentare la pratica clinica in ciascun Paese. Un certo numero di pazienti arruolati hanno ricevuto un trattamento discutibile o sub-ottimale per MRSA. Quindi è stato identificato un sottogruppo di pazienti che sono stati trattati secondo le linee guida (cloramfenicol i.v., clindamicina i.v./orale, daptomicina i.v., doxiciclina i.v./orale, fosfomicina i.v., acido fusidico i.v./orale, lincomicina i.v., linezolid i.v./orale, minociclina orale, netilmicina i.v., norfloxacina i.v., quinupristin/dalfopristini i.v., rifampicina i.v./orale, trimetoprim/sulfametossazolo i.v./orale, teicoplanina i.v., tigeciclina i.v., trimetoprimorale evancomicina i.v.). I seguenti antibiotici sono stati considerati attivi contro MRSA dopo cultura attestante la sensibilità degli MRSA: ciprofloxacina i.v./orale; ertapenemi i.v.; imipenemi i.v.; levofloxacina i.v./orale; meropenemi i.v.; moxifloxacina i.v./orale e ofloxacina orale.

Outcome principali sono stati: 1) Organizzazione dell'ospedale e esistenza di protocolli per l'uso degli antibiotici (incluso il passaggio da antibiotici i.v. ad antibiotici per os) e per le dimissioni precoci; questi dati sono stati elaborati Paese per Paese. 2) Trattamento della infezione da MRSA; in particolare, primo e ultimo trattamento prescritto in ospedale, trattamento prescritto quando il paziente è stato dimesso; questi dati sono stati elaborati Paese per Paese e complessivamente. 3) Durata complessiva della terapia endovenosa e durata dell'ospedalizzazione. 4) Opportunità di "switch" precoce (cioè precedente a quello effettivamente riscontrato) tra la terapia i.v. e quella orale attraverso criteri dedotti dalla letteratura (infezione clinica stabile, temperatura corporea sotto i 38°C per 24 ore, conta dei bianchi normalizzata o comunque compresa tra 4 e 12x10⁹/L, assenza di tachicardia non diversamente spiegabile, pressione sistolica superiore a 100 mmHg, cibo ben tollerato in assenza di problemi di assorbimento) e opportunità di dimissioni precoci (cioè precedenti a quelle effettivamente riscontrate) grazie all'applicazione di criteri identici a quelli sopra elencati e assenza di altri motivi per cui era richiesta l'ospedalizzazione.

Sono stati arruolati un totale di 1502 pazienti (190 in Italia e, solo 2 in Irlanda, dunque questo Paese non è stato considerato nelle elaborazioni successive), per la maggior parte bianchi (93%), maschi (61%), con età media di 60,9 anni e almeno 1 comorbidità tra cui diabete (31%) e vasculopatia periferica (24%). L'89% dei pazienti sono stati ospedalizzati proprio per il

trattamento di MRSA cSSTI. Circa il 50% di queste infezioni è stata classificata come infezione contratta in comunità. Le infezioni più comuni sono risultate essere cellulite estesa (26%) e ulcere infette (25%). Procedure chirurgiche a complemento del trattamento sono state necessarie nel 39% dei casi.

La percentuale di ospedali che avevano comitati per l'uso degli antibiotici è risultata molto diversa nei diversi paesi con una media dell'82,9% (ad esempio, Italia 44%, la percentuale più bassa; Germania 66%; Francia e Spagna sopra al 90%). La percentuale di ospedali che avevano protocolli per passare dall'antibiotico i.v. all'antibiotico per os è risultata uguale al 24% (ad esempio, Italia 13%, Germania 18%, Francia 21% e Spagna 38%). Solo il 13% dei siti aveva protocolli per la dimissione precoce di pazienti affetti da MRSA cSSTI (ad esempio, Italia 8% e Spagna 28%, la percentuale più alta). Vancomicina e linezolid sono risultate le due terapie più comunemente disponibili nei formulari ospedalieri (98% e 94%, rispettivamente). Restrizioni per l'utilizzo di vancomicina e linezolid (uso riservato agli infettivologi o necessario un consulto da parte di un infettivologo) sono risultate presenti nel 14% e 38% dei siti. In Italia, queste restrizioni sono risultate pressochè assenti per la vancomicina (3%) e rare per la linezolid (21%). In tutti i Paesi tranne la Grecia, linezolid è stato l'antibiotico più frequentemente previsto nei protocolli per la dimissione dei pazienti MRSA cSSTI.

Il 97,7% dei pazienti ha ricevuto antibiotici indicati per il trattamento della MRSA. Di questi, l'81,5% ha ricevuto solo terapia i.v. Il farmaco più comunemente utilizzato all'inizio del trattamento e anche alla fine del trattamento è stata la vancomicina. Ma, mentre l'uso di vancomicina risulta diminuito tra l'inizio e la fine del trattamento, la percentuale di pazienti che hanno ricevuto linezolid è rimasta invariata o è aumentata alla fine del trattamento. Solo l'11% dei pazienti è passato dall'antibiotico i.v. all'antibiotico orale durante l'ospedalizzazione. Questo passaggio è stato statisticamente più frequente nei siti dove erano presenti comitati per l'uso degli antibiotici e protocolli per passare dall'antibiotico i.v. all'antibiotico per os. Il 33% dei pazienti dimessi necessitava ancora di terapia anti-MRSA. Al 92,7% di questi è stato prescritto un trattamento antibiotico orale e i farmaci più utilizzati sono stati linezolid e clindamicina. In Francia, Germania, Portogallo e Spagna la linezolid è stata prescritta a circa il 50% dei pazienti.

La lunghezza del trattamento i.v. è risultata molto diversa nei diversi Paesi, la più corta in Gran Bretagna (10 giorni) e la più lunga in Polonia e Portogallo (più di 15 giorni). In Italia il trattamento medio è stato 12 giorni.

Infine, gli autori hanno valutato le potenziali opportunità per cambiare il trattamento i.v. in quello orale (switch precoce) e diminuire i giorni di ospedalizzazione (dimissione precoce). La percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri per uno switch precoce è risultata molto diversa nei diversi Paesi: dal 12% della Slovacchia al 56% della Grecia (Italia, 25%). Tra questi pazienti il trattamento medio è stato compreso tra $11,3 \pm 6,2$ giorni nella Gran Bretagna e $21,5 \pm 9,4$ giorni in Polonia. L'applicazione di uno switch precoce avrebbe comportato da 2,7 a 7,2 giorni di trattamento endovenoso in meno per paziente. La percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri per dimissioni precoci è risultata molto diversa nei diversi Paesi: dal 10% della Slovacchia al 48% del Portogallo (Italia, 34%). L'applicazione di dimissioni precoci avrebbe comportato da 1,2 a 7,8 giorni di posti letto risparmiati per paziente. Se si considera che il costo medio Europeo di un posto letto è di 344,87 Euro/die, il risparmio per paziente sarebbe stato compreso tra i 414 Euro in Slovacchia ai 2703 Euro in Francia (Italia 2430 Euro).

La gravità e l'estensione delle infezioni possono aver contribuito alla riluttanza dei medici a passare dalle formulazioni i.v. a quelle orali. Infatti, in questa popolazione il 17,2% dei pazienti ha sviluppato sepsi severa/shock settico. Questa percentuale è molto più alta del 4-6% dei pazienti con sepsi in studi clinici sullacSSTI, con o senza evidenze di infezione da MRSA. Inoltre, i pazienti di questo studio sono risultati più vecchi di quelli arruolati negli studi clinici e con un numero superiore di co-morbidità.

Rispetto a studi simili effettuati negli Stati Uniti dove sono presenti forti incentivi per minimizzare i giorni di ospedalizzazione, in questo studio la media dei giorni di ospedalizzazione è risultata molto superiore (20 giorni vs circa 5 giorni). Questa differenza è confermata da altri studi. D'altra parte è interessante notare che in questo studio la percentuale di ri-ospedalizzazione è risultata

molto inferiore a quella osservata negli Stati Uniti (meno dell'1% rispetto al 7-13%) e questa differenza è probabilmente correlata alla diversa lunghezza dell'ospedalizzazione.

Lo studio descrive i comportamenti clinici presenti in numerosi Paesi europei nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli da MSRA e identifica delle opportunità per i clinici e per chi decide la politica sanitaria per migliorare la pratica clinica e il rapporto costo-beneficio nel trattamento di questa patologia.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Pfizer. La maggior parte degli autori accademici hanno ricevuto denaro a diverso titolo da un gran numero di case farmaceutiche, Pfizer inclusa. Numerosi autori sono impiegati della Pfizer.

Parole chiave: Staphylococcus aureus meticillino-resistente, switch nel trattamento antibiotico, studio retrospettivo osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Eckmann C et al. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A plea for implementation of early switch and early discharge criteria. International Journal of Antimicrobial Agents 44 (2014) 56-64.

Effetto della dieta mediterranea sui biomarcatori di infiammazione della parete vascolare e di vulnerabilità della placca in soggetti ad alto rischio per malattia cardiovascolare. Uno studio randomizzato

A cura del Prof. Antonello Di Paolo (Università di Pisa)

I mediatori dell'infiammazione, quali molecole di adesione (selectine e integrine) e citochine (IL-6, IL-1b, IL-18) partecipano al processo aterosclerotico delle pareti vascolari, tanto che alcuni di tali mediatori sono considerati utili marcatori predittivi di aterosclerosi (es., proteina C reattiva [PCR], IL-6, molecola di adesione intercellulare-1 [ICAM-1]) mentre altri sarebbero indicatori della vulnerabilità della placca aterosclerotica (es., metalloproteasi della matrice-9 [MMP-9], IL-18). Lo studio randomizzato PREDIMED (Prevenzione con Dieta Mediterranea) è uno studio randomizzato che ha già dimostrato che la dieta mediterranea (DM) riduce del 30% l'incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti anziani ad alto rischio. Alcuni Autori ipotizzano che tale effetto benefico sia da ricondurre ad una riduzione dello stress ossidativo, dell'infiammazione vascolare e della disfunzione endoteliale, tre processi legati alla formazione della placca. In effetti, la DM aveva mostrato di ridurre alcuni marcatori di infiammazione già dopo tre mesi dall'inizio dello studio.

Pertanto, gli obiettivi del presente studio erano indirizzati a valutare dopo 12 mesi i cambiamenti dei biomarcatori flogistici di aterosclerosi e quelli di vulnerabilità della placca in una popolazione di anziani ad alto rischio cardiovascolare arruolati nello studio PREDIMED.

Il presente studio è basato sul protocollo PREDIMED, uno studio randomizzato e controllato, a gruppi paralleli, multicentrico della durata di 5 anni, con arruolamento di 7447 individui tra i mesi di Ottobre 2003 e Gennaio 2009. Nello presente trial sono stati arruolati 164 pazienti consecutivi, maschi e femmine (età 55-80 e 60-80 anni, rispettivamente) seguiti presso la Clinica Ospedaliera di Barcellona e non precedentemente affetti da malattia cardiovascolare (CVD). Tra i criteri di inclusione erano compresi diabete di tipo 2, o almeno 3 fattori maggiori di rischio cardiovascolare (ipertensione, elevati valori di colesterolo-LDL, basse concentrazioni plasmatiche di colesterolo-HDL, sovrappeso o obesità, tabagismo al momento dell'arruolamento o anamnesi familiare positiva per malattia coronarica precoce). Dopo due visite di screening con un dietologo, i soggetti erano randomizzati in rapporto 1:1:1 a due bracci sperimentali con DM associata a supplementazione con olio extravergine d'oliva (EVOO, DM-EVOO, 50 mL/die) o

noci/nocciole/mandorle (DM-nuts, 30 g/die) o ad una dieta a basso contenuto di lipidi (braccio di controllo). La randomizzazione era centralizzata e seguiva una sequenza casuale generata da un computer. All'inizio dello studio e dopo 12 mesi dall'arruolamento, i pazienti erano invitati a rispondere ad un questionario di 137 item sull'alimentazione, un altro di 14 domande per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea e un terzo sull'attività fisica (*Minnesota leisure-time physical activity questionnaire*). Le principali misure di risposta clinica riguardavano i cambiamenti dei principali fattori di rischio cardiovascolare e dei biomarcatori flogistici predittivi di aterosclerosi e della vulnerabilità della placca. Tutti i soggetti randomizzati erano sottoposti ad una intervista personale da parte di un dietologo e poi partecipavano a sessioni di gruppo (ciascun braccio di studio indipendentemente dagli altri bracci) all'inizio dello studio e poi ogni 3 mesi. In ciascuna sessione, era somministrato il questionario per valutare l'aderenza. Gli obiettivi per i due bracci con DM erano quelli di modificare le porzioni e la frequenza dei pasti nonché i metodi di cottura indirizzandosi verso la cucina dei Paesi mediterranei degli anni '60. In questo modo, era raccomandato ai partecipanti dei bracci DM di aumentare le porzioni di vegetali, frutta fresca, legumi, frutta secca, pesce e uso di EVOO per la cottura e il condimento. I soggetti indirizzati alla dieta a basso contenuto di lipidi veniva loro raccomandato di ridurre l'apporto di lipidi, per aumentare quello di carni magre, latticini a basso contenuto di grassi, vegetali, patate, riso, pasta, frutta. Tutti i partecipanti ricevevano una lista dei prodotti stagionali, liste per l'acquisto dei generi alimentari, ricette e diari dietetici settimanali in base al braccio di arruolamento. È importante sottolineare che non era previsto un regime calorico strettamente controllato ne' l'attività fisica era incoraggiata. Complessi multivitaminici e antiossidanti non erano raccomandati. I dati anamnestici comprendevano peso ed altezza, circonferenza addominale, pressione sanguigna (PA). Gli esami di laboratorio, eseguiti all'inizio e alla fine del periodo dei 12 mesi dello studio, includevano glicemia, insulinemia, pannello lipidico, PCR. Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMNC) erano separate per la misurazione in immunofluorescenza delle molecole di adesione (CD49d, CD11a, CD11b, CD40, CD14, CD2). Test ELISA erano impiegati per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di selectina E e P, delle molecole di adesione delle cellule vascolari (sVCAM) e sICAM, di interleuchine (IL-6, IL-10, IL-18), inibitore tissutale delle metalloproteasi-1 (TIMP1), MMP-9 e fattore di crescita tumorale β 1 (TGF β 1). Le concentrazioni urinarie di tirosolo, idrossitirosolo e quelle plasmatiche di acido α -linolenico erano misurate per valutare l'aderenza dei soggetti dei bracci DM-EVOO e DM-nuts, rispettivamente.

I tre bracci avevano una numerosità di soggetti identica (55 individui per ciascuno dei due bracci DM e 54 per quello di controllo), con la sola perdita di 1 individuo al follow up nel gruppo di controllo. I dati anamnestici hanno mostrato una significativa riduzione della PA sistolica e diastolica pari a 6 e 3 mmHg, rispettivamente, in entrambi i gruppi DM. Analogamente, una significativa riduzione è stata osservata anche per le singole voci del profilo lipidico plasmatico e soprattutto per le molecole di adesione espresse dai PBMNC. Al contrario, il braccio di controllo ha mostrato una significativa riduzione dei soli marcatori CD11a e CD11b. Altri risultati interessanti sono stati ottenuti analizzando i biomarcatori associati alla flogosi, dato che le loro concentrazioni plasmatiche sono significativamente diminuite nei pazienti dei gruppi MD-EVOO (sVCAM-1, sICAM-1 e sP-selectina) e DM-nuts (sVCAM-1, sE- e sP-selectina). Al contrario, le concentrazioni di sICAM-1 erano aumentate nel braccio di controllo. I marcatori della vulnerabilità della placca (PCR, IL-6, rapporto IL-18/IL-10) erano anch'essi diminuiti in maniera significativa al termine dei 12 mesi nei pazienti dei gruppi DM, mentre nel gruppo di controllo era stato registrato un aumento significativo di IL-6, MMP-9, e TGF β 1, con un incremento del rapporto MMP-9/TIMP-1 e delle concentrazioni di TIMP-1. Nessuna correlazione significativa è stata osservata tra acidi grassi monoinsaturi e modificazioni delle concentrazioni dei biomarcatori nei tre bracci. Infine, l'analisi dei diari dietetici ha mostrato un favorevole cambiamento nel consumo di alimenti, specialmente nei gruppi DM, nei quali era registrato un significativo miglioramento dell'aderenza alle prescrizioni dietetiche. A conferma di ciò, i valori di concentrazione di tirosolo, idrossitirosolo e acido α -linolenico erano aumentati nei gruppi DM.

Nel complesso, il presente studio mostra che un'elevata aderenza ai due regimi dietetici DM-EVOO e DM-nuts è associata ad una riduzione significativa dei marcatori di flogistici della formazione e instabilità della placca ateromasica, nonché alla riduzione della PA e del colesterolo-LDL. Queste

evidenze spiegano almeno in parte la ridotta incidenza di malattia coronarica, stroke e mortalità nei pazienti con elevato rischio di CVD. Infatti, il miglioramento della PA e del profilo lipidico non possono spiegare completamente l'azione protettiva della DM nei confronti dell'aterosclerosi. Poiché quest'ultima è caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico delle pareti vascolari, è ipotizzabile che un meccanismo protettivo della DM possa essere dovuto alla riduzione dei marcatori plasmatici di flogosi e delle molecole di adesione espresse da linfociti T e monociti, come è stato dimostrato nel presente studio. Inoltre, l'immunomodulazione esercitata dall'attività fisica sembra rivestire un ruolo secondario. L'analisi dei risultati suggerisce poi che la DM eserciti un rapido effetto benefico sulla PA e sul profilo lipidico (entro i primi 3 mesi), mentre la massima modulazione anti-infiammatoria sembra essere più tardiva. La randomizzazione, la presenza del braccio di controllo, la buona compliance ed il ridotto drop-out assieme allo studio dei marcatori flogistici sono i punti di forza dello studio, sebbene i risultati non possano essere trasferiti alla popolazione generale. Inoltre non sono da escludere altri meccanismi d'azione e altri biomarcatori.

In conclusione, il presente studio mostra che la DM con supplementi quali EVOO o noci/noccioline/mandorle abbia un duplice effetto sulla prevenzione della CVD, migliorando i classici fattori di rischio cardiovascolari ed esercitando un intenso effetto anti-infiammatorio, che potrebbero spiegare parzialmente il globale effetto benefico della DM nei pazienti ad elevato rischio.

Parole chiave

Studio clinico randomizzato controllato; dieta mediterranea; malattia cardiovascolare.

Conflitti d'interesse

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA, Covas MI; Rosa Ma lamuela-Raventos, Salas-Salvadó J, Fiol M, Arós F, Estruch R. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. PLoS One. 2014 Jun 12;9(6):e100084.

Studio ASSESS per la valutazione di pazienti con degenerazione maculare senile, precedentemente trattati con ranizumab o bevacizumab: analisi and interim a 6 mesi

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

La degenerazione maculare senile (DMS) è la principale causa di cecità negli adulti. La neovascolarizzazione coroidale rappresenta una caratteristica fondamentale della DMS essudativa e pertanto si ipotizza che il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) ne rappresenti un fattore patogenetico importante. Farmaci "inibitori" di VEGF, come bevacizumab (anticorpo monoclonale anti-VEGF) e ranibizumab (frammento Fab) si sono dimostrati attivi in soggetti affetti da DMS essudativa. Aflibercept è una proteina di fusione contenente i domini extracellulari dei recettori 1 e 2 per VEGF, fusi al dominio Fc di IgG1. Rispetto a bevacizumab e ranibizumab, aflibercept presenta alcuni teorici vantaggi: i) una maggiore affinità di legame per VEGF, ii) il legame ad altri fattori di crescita, come quello placentare 1 e 2 oppure il VEGF-B, iii) una emivita vitreale (18 giorni) più lunga rispetto a ranibizumab (9 giorni) ma leggermente più breve rispetto a bevacizumab (21 giorni). Lo studio registrativo di aflibercept (studio VIEW) è stato condotto in pazienti senza precedenti trattamenti per DMS. I miglioramenti dell'acuità visiva, misurati a 52 settimane, erano confrontati con quelli ottenuti da ranibizumab secondo uno schema di non inferiorità. I risultati dimostravano che 2mg IAI, somministrati ogni due mesi dopo una dose di carico ripetuta mensilmente per tre mesi, producevano gli stessi miglioramenti di acuità visiva

ottenuti con 0.5mg di ranibizumab al mese. Il vantaggio misurabile consisteva quindi nel minor numero di IAI rispetto a ranibizumab. Nella pratica clinica di tutti i giorni, tuttavia, gli oftalmologi non usano sempre un dosaggio fisso ma ricorrono frequentemente a schemi pro re nata (PRN) (dose variabile a giudizio del medico) oppure treat-and extend (TAE), vale a dire somministrazioni ripetute a intervalli di tempo crescenti fino a giudizio clinico di necessità di intensificazione della dose per migliore controllo della malattia. Studi clinici come lo studio CATT (Comparison of Age Related Macular Degeneration Treatment Trials) evidenziano che questi regimi di trattamento offrono risultati simili ma non equivalenti ai dosaggi fissi. Inoltre, i risultati degli studi HORIZON AMD, SECURE and SEVEN-UP dimostrano una riduzione della acuità visiva nei soggetti che passavano da dosaggio fisso a PRN. Rimane quindi da chiarire se i pazienti avrebbero beneficiato di miglioramenti dell'acuità visiva più duraturi se si fosse optato per un dosaggio fisso anziché variabile.

L'obiettivo dello studio ASSESS (the A Single-arm, investigator-initiated Study of the Efficacy, Safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in Subject) è quello di valutare prospetticamente l'efficacia di IAI a dosaggio fisso in pazienti con AMD essudativa in fase attiva dopo trattamento con almeno una iniezione intravitreale di bevacizumab o ranibizumab, l'ultima delle quali doveva risalire a non meno di tre mesi prima dell'arruolamento.

Tutti i pazienti dovevano aver risposto positivamente alla precedente terapia anti-VEGF, in termini di OCT (Optical Coherence Tomography), e dovevano aver avuto un successivo peggioramento nell'accumulo di fluido retinico o nella comparsa di emorragie. La randomizzazione era per paziente (un occhio per paziente). IAI veniva somministrato in dose di carico (2 mg al mese per tre mesi) e successivamente di mantenimento (2 mg al mese). L'end point primario consiste nelle variazioni medie assolute del Central Subfield Thickness (CST) dopo 12 mesi di trattamento. Gli end point secondari consistono nelle variazioni di Best-Corrected Visual Acuity (BCVA), del volume e spessore maculare, e dei miglioramenti o peggioramenti nelle scale di percezione visiva E-ETDRS (Electronic-Early Treatment In Diabetic Retinopathy Study). Nel lavoro in esame sono riportati i risultati di una valutazione ad interim di 26 pazienti dopo 6 mesi di trattamento. Nella valutazione ad interim prefissata a 6 mesi, IAI a dosaggio fisso produce un miglioramento statisticamente significativo di CST (riduzione media di 38.6 μm rispetto al baseline, $P < 0.001$). Tra gli end point secondari si notano un miglioramento di BCVA da 56.4 a 62.3 ($P < 0.001$) (con relativo aumento medio in E-ETDRS pari a +5.9 lettere, $P < 0.001$), una diminuzione del volume maculare di 0.5 mm^3 rispetto al baseline ($P = 0.007$), una riduzione dello spessore maculare di 10.8 μm rispetto al baseline ($P = 0.021$). Tutti i pazienti erano considerati visivamente stabili, e la maggior parte di loro aveva una OCT stabile o migliorata in termini di fluido subretinico, fluido intraretinico e distacco di epitelio pigmentato. Non si segnalano eventi oculari gravi o eventi avversi sistemici. In precedenza, i pazienti avevano ricevuto in media nove iniezioni di agenti anti-VEGF, secondo schemi variabili. La terapia della DMS essudativa deve raggiungere il risultato di ottenere una retina "asciutta" secondo criteri OCT. A questo dovrebbero corrispondere miglioramenti dell'acuità visiva. Auspicabilmente, il tutto dovrebbe essere ottenuto semplificando al massimo lo schema di trattamento, ricorrendo a un dosaggio fisso piuttosto che PRN o TAE. L'analisi ad interim dello studio ASSESS indica che IAI a dosaggio fisso registrativo può ottenere questi risultati. Independentemente da altre considerazioni, quali ad esempio la possibilità di riscontrare miglioramenti dell'acuità visiva a fronte di miglioramenti solo parziali dell'accumulo di fluido retinico, il messaggio fondamentale dello studio ASSESS sta nella fattibilità, efficacia, e sicurezza di IAI a dosaggio fisso in pazienti con DMS essudativa in fase attiva dopo altri trattamenti anti VEGF a schemi variabili. Poiché IAI è stata introdotta solo di recente, è molto probabile che un numero crescente di pazienti pretrattati con bevacizumab o ranibizumab sia avviato a trattamento con IAI. Ciò non implica che questi pazienti siano considerati "fallimenti terapeutici", soprattutto alla luce del fatto che non esiste una definizione condivisa di fallimento terapeutico della DMS. Nel caso dello studio ASSESS, ad esempio, tutti i soggetti avevano dimostrato una risposta ad altri agenti anti-VEGF, ed è quindi possibile che la variabilità dell'intervallo temporale dall'ultima iniezione di bevacizumab o ranibizumab possa aver permesso la

ricomparsa di fluido retinico e quindi la diagnosi di fase attiva di DMS al momento dell'arruolamento in ASSESS.

La valenza di ASSESS si fonda quindi sulla natura prospettica, sui criteri di inclusione (mirati ad una popolazione "real life" con risposte stabili o transitorie ad altri farmaci anti-VEGF), e sulle rigorose valutazioni anatomico-funzionali. I risultati a 12 mesi dello studio saranno utili per caratterizzare ulteriormente la fattibilità, efficacia, e sicurezza di IAI a dosaggio fisso.

Parole chiave: degenerazione maculare senile, ranibizumab, evacizumab.

Riferimenti bibliografici

Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat AP, Kaiser PK. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. Br J Ophthalmol. 2014 Jun;98 Suppl 1:i22-27.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Sigaretta elettronica e inalatore di nicotina: percezioni e esperienze a confronto

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'utilizzo di tabacco rimane la causa principale di decessi evitabili negli Stati Uniti; le terapie sostitutive con nicotina (NRT) si sono dimostrate sicure ed efficaci, rappresentando i trattamenti più frequentemente utilizzati per la dipendenza da tabacco. L'inalatore di nicotina* è uno di questi dispositivi, approvato dalla FDA nel 1997, agisce rilasciando vapore di nicotina assorbito dalla mucosa orale sostituendo la tipica gestualità rituale del fumare. Nonostante la sua efficacia, questo dispositivo non è stato ampiamente utilizzato, probabilmente a causa del limitato *marketing* o per i bassi livelli di nicotina rilasciati rispetto alle sigarette.

Sono stati, recentemente, introdotti sul mercato nuovi sistemi di rilascio di nicotina, la maggior parte dei quali sono stati approvati come NRT; tra i nuovi dispositivi, il più diffuso è la sigaretta elettronica* che rilascia nicotina vaporizzata attraverso il riscaldamento di una soluzione contenente nicotina, producendo un "vapore" visibile che può essere inalato e esalato. Esistono diversi tipi di sigarette elettroniche con caratteristiche e rilascio di nicotina differenti.

Le criticità relative alla valutazione di questi prodotti riguardano la percezione di benefici e rischi, *appeal* e il contesto di utilizzo. Studi osservazionali suggeriscono che i fumatori utilizzano le sigarette elettroniche come aiuto per interrompere la dipendenza. Tuttavia, un singolo *trial* randomizzato e controllato ha sollevato questioni sulla possibilità di generalizzare i risultati ottenuti a causa della bassa percentuale di cessazione al fumo nel gruppo con NRT (Bullen C et al., *Lancet* 2013; 382: 1629-37).

Questo studio è stato diretto a confrontare la sigaretta elettronica e l'inaler di nicotina, per quanto riguarda i benefici percepiti, svantaggi, *appeal*, facilità d'uso, piacere e ruolo percepito nella cessazione dell'abitudine al fumo.

Questo *trial* ha coinvolto fumatori attuali a cui è stato chiesto di utilizzare la sigaretta elettronica e l'inalatore orale di nicotina ciascuno per 3 giorni e di fornire le loro opinioni e impressioni sull'utilizzo.

I soggetti coinvolti, reclutati dalla comunità centrale del *New Jersey* attraverso volantini, *email* e passaparola, presentavano un'età ≥ 18 anni, fumatori di una media di 41 sigarette al giorno, senza alcuna storia pregressa di utilizzo di sigarette elettroniche o inalatori.

Tra i criteri di esclusione sono stati considerati un recente infarto del miocardio o angina, asma o malattia polmonare cronica ostruttiva non ben controllati, abuso di sostanze, gravidanza o l'utilizzo corrente di altri dispositivi per la cessazione dell'abitudine al fumo.

Il *brand* "blu" di sigarette elettroniche monouso è uno dei primi e più diffusi tra quelli disponibili in commercio; sono dispositivi a forma di sigaretta composti da una batteria, un circuito elettrico, un vaporizzatore, una cartuccia e un boccuccio. La cartuccia contiene acqua distillata, nicotina (circa 20-24 mg), glicerina vegetale, aromi naturali e artificiali e acido citrico. Ai partecipanti sono stati consegnati tre sigarette elettroniche monouso e con aroma normale.

L'inalatore orale di nicotina (Pfizer) è costituito da un contenitore a forma di penna con una cartuccia inserita che contiene un tappo/tampone poroso con nicotina (10 mg per cartuccia); soffiando, il tappo/tampone produce un invisibile vapore di nicotina assorbito attraverso la mucosa orale. Questo prodotto viene fornito in confezioni contenenti 6 cartucce, per un utilizzo massimo di 16 cartucce al giorno.

Al tempo zero, i partecipanti allo studio sono stati assegnati attraverso una sequenza predeterminata, generata da un computer, randomizzata, ma non in cieco, all'ordine di utilizzo di ciascun dispositivo di rilascio di nicotina.

Le successive analisi hanno dimostrato che l'ordine di utilizzo non ha modificato gli *outcome* dello studio. Dopo un periodo di 3 giorni in cui ai partecipanti è stato chiesto di utilizzare i nuovi dispositivi quanto volessero, prima di iniziare ad utilizzare il secondo dispositivo fornito, dovevano trascorrere 3 giorni in cui i soggetti tornavano ad fumare le sigarette personali solitamente utilizzate. Durante il periodo di utilizzo dei dispositivi, ai partecipanti è stato chiesto di non fumare le sigarette personali.

I dati dello studio sono stati raccolti a 3 diversi *time point*: al tempo zero, dopo i 3 giorni di utilizzo della sigaretta elettronica e dopo i 3 giorni di utilizzo dell'inalatore.

Il colloquio iniziale è servito a raccogliere informazioni demografiche, sull'utilizzo di tabacco e tentativi di interromperne l'assunzione e sulle eventuali pregresse conoscenze dei soggetti dei diversi dispositivi di rilascio. Sono stati, inoltre, sottoposti al *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire* (mCEQ) per valutare la soddisfazione al fumo, ricompensa psicologica e avversione, parametri che rappresentavano l'*outcome* primario dello studio. In seguito al colloquio iniziale, ai partecipanti è stato consegnato il primo prodotto per iniziare l'utilizzo la mattina successiva al mCEQ.

I tre giorni di utilizzo del primo dispositivo, sono stati seguiti da una nuova raccolta di dati: un nuovo mCEQ e informazioni circa le impressioni personali sull'utilizzo in una scala da 1 a 10.

Dopo il periodo di *washout*, in cui i soggetti erano liberi di fumare le proprie sigarette, lo studio prevedeva ulteriori 3 giorni di utilizzo del secondo dispositivo, al termine del quale i partecipanti sono stati sottoposti alla raccolta dati finale.

Sono stati complessivamente coinvolti nello studio 41 soggetti, la maggior parte di sesso femminile (66%) con una età media di 47 anni (*range* 20-70), soprattutto bianchi (61%) ma anche afro-americani (24%) o latini (10%). I partecipanti allo studio fumavano una media di 15 sigarette al giorno e più dell'80% fumava entro 30 minuti dal risveglio; poco più della metà (51%) aveva già utilizzato NRT in passato, ma questo fattore non ha comportato alcuna relazione significativa con gli *outcome* dello studio.

La maggior parte dei partecipanti (93%) al colloquio iniziale era a conoscenza dell'esistenza in commercio della sigaretta elettronica mentre solamente una percentuale limitata (29%) conosceva l'inalatore di nicotina; il 37% dei soggetti riteneva che l'utilizzo della sigaretta elettronica riducesse i rischi da fumo, rispetto al 5% per l'inalatore mentre il 34% riteneva che aiutasse a smettere rispetto a una percentuale nulla per l'inalatore.

Dei 41 soggetti iniziali, 38 hanno completato il *follow-up*.

I dati raccolti al mCEQ dopo ciascun periodo di utilizzo con i dispositivi hanno riportato punteggi di soddisfazione simili tra il tabacco e le sigarette elettroniche, ma entrambi superiori rispetto

all'inalatore; stessi risultati sono stati ottenuti anche per i punteggi riguardanti il *reward* psicologico.

La sigaretta elettronica ha raccolto punteggi per l'avversione significativamente più bassi rispetto alle sigarette classiche; infine, rispetto all'inalatore, la sigaretta elettronica ha raccolto punteggi significativamente più alti per ogni parametro che costituiva i punteggi di soddisfazione e *reward* psicologico.

Ai partecipanti è stato, inoltre, chiesto di provare a utilizzare uno dei 2 prodotti per tentare di smettere di fumare; il 76% ha scelto di utilizzare la sigaretta elettronica, mentre solamente il 24% ha optato per l'inalatore.

I soggetti dello studio hanno utilizzato i prodotti per il rilascio di nicotina in media 8 volte al giorno; durante i 3 giorni di utilizzo, il 18% ha riportato astinenza dal tabacco per l'intero periodo di uso della sigaretta elettronica rispetto al 10% per l'inalatore ($t=1,4$; $p=0,18$).

Durante l'uso dei 2 prodotti, la media di sigarette al giorno era di 2,3 e 2,8 rispettivamente durante il periodo con la sigaretta elettronica e l'inalatore.

Questo studio presentava però delle limitazioni: essendo uno studio pilota, le dimensioni della popolazione arruolata erano limitate; inoltre, lo studio non era stato progettato per essere un *trial* in cui valutare la cessazione al fumo anche se si può forse immaginare che le condizioni provate dai partecipanti possano riflettere quelle dei fumatori che testano questi prodotti personalmente e in maniera indipendente. Infine, la raccolta dei dati può essere stata influenzata dal concomitante utilizzo delle sigarette personali. I punti di forza dello studio, invece, includevano la progettazione *cross-over* dello stesso che ha permesso ai partecipanti coinvolti di confrontare entrambi i prodotti e la randomizzazione nella somministrazione dei dispositivi per limitare l'errore.

In conclusione, durante questo breve trial, è emerso che la sigaretta elettronica era ritenuta più accettabile, in grado di procurare maggior soddisfazione e *reward* oltre ad avere generalmente maggiori benefici rispetto all'inalatore di nicotina.

Questo potrebbe spiegare la ragione per cui le sigarette elettroniche siano diventate così diffuse tra i fumatori; queste potrebbero, quindi, diventare potenzialmente dei sostituti della classiche sigarette. Anche se nelle sigarette elettroniche sono state comunque individuate sostanze tossiche, gli autori sottolineano che queste sono presenti in quantità nettamente inferiori rispetto alle sigarette con tabacco.

In ogni caso, data la presenza di numerosi e diversi tipi di sigarette elettroniche sul mercato, ulteriori dati sono assolutamente necessari per dimostrare la loro sicurezza ed efficacia, per permettere anche ai medici di fornire informazioni sempre più precise e appropriate ai loro pazienti.

Parole chiave: sigaretta elettronica, nicotina, inalatore

Conflitto d'interesse: solo un autore presenta conflitto di interesse avendo ricevuto compensi per consulenza da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Steinberg MB et al., E-Cigarettes Versus Nicotine Inhaler: Comparing the perceptions and Experience of Inhaled Nicotine Devices. *J Gen Intern Med* 2014 May 15

(*) *l'inaler di nicotina è disponibile come medicinale per la terapia di disassuefazione dal fumo.*

(**) *la sigaretta elettronica non è registrata come dispositivo medico.*

Le attuali sfide per i trial clinici sui dispositivi medici cardiovascolari*A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron*

Tra i dispositivi medici cardiovascolari attualmente in commercio, numerosi sono quelli che permettono il prolungamento della sopravvivenza, la riduzione della mortalità e della sintomatologia, il miglioramento delle capacità funzionali e della qualità di vita del paziente. La terapia con dispositivi medici cardiovascolari differisce in maniera importante dal trattamento farmacologico delle patologie cardiovascolari e spesso queste diversità necessitano di un approccio diverso nella conduzione di un trial clinico, anche se l'obiettivo rimane quello di dimostrare efficacia e sicurezza del nuovo dispositivo. Tuttavia, una valutazione accurata di rischio e beneficio è egualmente, se non forse più importante, per un dispositivo impiantato nel paziente in maniera permanente.

Durante il 9th *Global Cardiovascular Trialist Forum*, tenutosi a Parigi, Francia, a Dicembre 2012, per i dispositivi medici cardiovascolari sono stati discussi disegni di ricerca alternativi al trial clinico controllato randomizzato in doppio cieco, per ottenere risultati di valore scientifico assicurando nello stesso tempo fattibilità dello studio, sicurezza del paziente e innovazione del prodotto; in questo contesto, inoltre, sono stati messi in luce lentezza e limiti dell'attività degli enti regolatori nell'approvare il dispositivo per l'immissione in commercio.

Obiettivo di questo lavoro è quello di evidenziare i punti chiave della ricerca sui dispositivi cardiovascolari e lo sviluppo di nuove strategie per l'approvazione da parte degli enti governativi.

Sia i *trial* clinici randomizzati che gli studi osservazionali rivestono un ruolo fondamentale nella valutazione del dispositivo per il suo intero ciclo di vita. Lo studio controllato randomizzato, se accuratamente disegnato e basato su *end-point* forti, rappresenta l'evidenza di efficacia più importante su cui si baserà la decisione per la sua approvazione a livello regolatorio e per il successivo impiego nella pratica clinica. Al fine di evitare potenziali errori e confondimenti nell'interpretazione dei risultati, è fondamentale l'uso di *end-point* oggettivi e la selezione, diagnosi e terapia in cieco dei pazienti coinvolti nello studio clinico personale partecipante, analisi di laboratorio e assegnazione del trattamento, rappresentano utili approcci.

Gli studi prospettici a singolo braccio possono fornire importanti dati aggiuntivi, ma dal momento che, anche quando disegnati molto accuratamente, possono produrre errori di valutazione a causa di *bias* non eliminabili, non sono generalmente accettati come unica evidenza per l'approvazione *pre-marketing* di dispositivi medici cardiovascolari ad alto rischio; tuttavia, possono completare le conoscenze di base e colmare le questioni lasciate senza risposta dai risultati ottenuti dai trial randomizzati. Essi inoltre, permettono di raccogliere dati di sicurezza ed efficacia del dispositivo impiegato nella normale pratica clinica e possono identificare eventi avversi rari durante il periodo *post-marketing*.

In ogni caso, un singolo disegno di studio non può risultare appropriato per tutti i dispositivi cardiovascolari o per tutta la popolazione target di pazienti; il tipo di trial clinico, il gruppo di controllo appropriato, la durata ideale del *follow-up* e gli studi osservazionali *post-marketing* dipendono dallo specifico dispositivo considerato, dai suoi potenziali benefici, dalla popolazione target di pazienti e dall'esistenza o meno di altre terapie efficaci e dai rischi ad esse legati.

Da sottolineare, inoltre, che la tecnologia è in così rapida evoluzione che in alcuni casi possono essere sviluppati nuovi modelli dello stesso dispositivo prima ancora del termine degli studi sul modello base. Se, al contrario, il dispositivo è già stato messo in commercio, i nuovi modelli possono essere approvati attraverso un processo supplementare che, a seconda delle nuove caratteristiche, spesso non richiede ulteriori dati clinici.

In ogni caso, il regolamento e l'iter che portano all'approvazione del dispositivo sono molto diversi tra Europa e Stati Uniti, con evidenti difficoltà nell'armonizzazione delle metodiche di ricerca e disegno degli studi clinici sui dispositivi medici. In realtà, entrambi i sistemi sono stati criticati per

diverse ragioni, tra cui il fatto di essere troppo stringenti, inducendo una limitazione all'innovazione e di conseguenza un ritardo all'accesso a terapie potenzialmente salvavita, esponendo così i pazienti a rischi evitabili e all'uso di dispositivi a volte poco sicuri o inefficaci. Tali questioni hanno portato a valutare la necessità di introdurre nuove riforme nel regolamento dei dispositivi medici; anche se non è ancora stato raggiunto un consenso sull'esatta natura di tali riforme, probabilmente sarà messo in atto un importante allineamento tra Europa e Stati Uniti in riferimento alle modalità di approvazione e di sorveglianza dei dispositivi medici.

Concludendo, efficacia e sicurezza dei dispositivi cardiovascolari non possono essere valutate attraverso un singolo tipo di trial, ma soltanto la combinazione di diversi disegni di ricerca che si completano a vicenda può rappresentare al momento una valida alternativa. I ricercatori, gli enti regolatori e gli sponsor industriali dovrebbero continuare a studiare nuovi approcci che permettano di valutare sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici innovativi per il trattamento di patologie cardiovascolari.

Conflitto d'interesse: molti autori dichiarano un coinvolgimento con industrie farmaceutiche.

Parole chiave: dispositivi cardiovascolari, sistema regolatorio, studi clinici

Riferimenti bibliografici:

Zannad Fet al. Current challenges for clinical trials of cardiovascular medical devices. Int J Cardiol 2014; 175(1):30-37.

Valutazione delle *recall* di *device* cardiovascolari e non approvati con diversi iter registrativi

A cura del Dott. Dario Botti

I dispositivi medici rivestono un ruolo critico nella Sanità a causa dei milioni di pazienti che nel mondo si interfacciano quotidianamente con questi *device* per la cura e diagnosi di malattie, anche perché passibili di importanti eventi avversi.

L'FDA richiede un dossier di sicurezza ed efficacia prima della messa in commercio dei dispositivi medici, basata su accordi siglati nel 1976, che riconoscono 3 classi di *device*, in base alla complessità del dispositivo, al grado di invasività e al potenziale danno cui potrebbe andare incontro il paziente in caso di malfunzionamento.

Alcuni casi famosi di *recall* relativi a dispositivi medici hanno attirato l'attenzione degli operatori sanitari, soprattutto perché vari studi hanno dimostrato che la maggior parte di questi dispositivi avevano ottenuto l'approvazione alla commercializzazione presentando solamente il dossier registrativo facilitato 510(k): gli autori degli studi in seguito sottolineeranno l'importanza di una revisione di questo iter registrativo.

Molti *report* hanno cercato di valutare sicurezza ed efficacia dell'iter di registrazione 510(k), verificando la procedura per quei dispositivi oggetto di *recall*, dato che il processo PMA (*premarket approval*) richiede *trial* clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza, mentre il 510(k) no.

La seguente analisi cerca di comparare l'iter registrativo facilitato - il 510(k) - con l'approvazione standard e i *recall* che questi dispositivi hanno subito sulla base della procedura che la ditta produttrice ha utilizzato per la registrazione presso FDA.

I dati relativi ai dispositivi medici cui è stato pubblicato un avviso di sicurezza negli Stati Uniti da Gennaio 2005 a Dicembre 2012 sono stati ricavati dal web-site dell'FDA: mensilmente viene effettuata una statistica dei dispositivi medici autorizzati con i diversi iter registrativi. Inoltre su questo sito è possibile trovare tutte le informazioni relative ai dispositivi richiamati dalle ditte produttrici, perché "in grado di causare eventi avversi severi o morte". I dati estratti per l'analisi

prevedono la data di approvazione, la classificazione del *device*, l'iter registrativo. È stata quindi calcolata la proporzione dei *device* registrati rispetto alle diverse domande di commercializzazione. Il tempo compreso tra l'autorizzazione e il *recall* è stato calcolato e analizzato da un *sample t test* indipendente.

Nel periodo posto sotto esame sono stati approvati 30002 *device*, di cui 5728 (19%) mediante la *premarketing approval* e 24274 (81%) con la procedura semplificata 510(k). In questo lasso di tempo il numero di dispositivi approvati con la procedura più restrittiva è andato aumentando, anche se la percentuale è rimasta modesta rispetto al totale. Durante questi 8 anni sono stati identificati 249 *recall* dal database dell'FDA, di cui 246 relativi a dispositivi di classe I, classificati come più critici. Fra questi *device* oggetto di avviso di sicurezza 26 avevano ottenuto l'approvazione con un iter PMA e 223 con l'iter 510(k) (lo 0,92% di tutti i DM approvati con la procedura semplificata). Se la percentuale dei *device* PMA-approved oggetto di *recall* è rimasta costante negli anni, quella relativa ai 510(k)-approved è aumentata drammaticamente nel 2010 ed è rimasta elevata nel 2011 e nel 2012. I *recall* relativi ai dispositivi cardiovascolari rappresentano la maggioranza (27%), anche a causa delle procedure di approvazione (circa 1/5 di tutti i *device*), nonostante vengano in gran parte autorizzati con l'iter PMA (46%). Questo aumento registrato negli ultimi anni è stato osservato anche per i *device* non cardiovascolari, ed anche i dispositivi medici ad esclusivo uso ospedaliero (la seconda categoria più rappresentata) mostra un andamento simile. Tale gruppo rappresenta il 24% di tutti i *recall*, con 8 *device* autorizzati via PMA e 53 attraverso il 510(k); il tasso più alto di *recall* è stato registrato nel 2010. Per valutare il tempo intercorso dalla commercializzazione ad un eventuale *recall*, sono stati presi in considerazione i tempi medi di entrambe le classi di DM, divise per iter registrativo: dal 2005 al 2009 non ci sono differenze significative, ma dal 2010 in poi i *device* autorizzati con la PMA hanno dimostrato avere una media di tempo di commercializzazione senza *recall* più lunga rispetto agli altri *device* (93 ± 16 mesi rispetto a 34 ± 44 mesi, $p < 0.001$).

I dati raccolti nell'analisi dimostrano, tuttavia, come il numero di dispositivi oggetto di *recall* sia esiguo (0,45% per i PMA-approved e 0,92% per i 510(k)-approved). Rimane da sottolineare, comunque, come la percentuale di avvisi di sicurezza sia doppia per i dispositivi soggetti ad un iter registrativo semplificato, anche se nel corso del 2012 la percentuale è scesa, forse a causa di una revisione della procedura di registrazione. L'analisi non scopre il motivo di questo dato, anche se ciò sottolinea come una procedura di registrazione semplificata aumenti la probabilità di *recall* da parte della ditta produttrice, forse a causa di inadeguati test preclinici, performance standard e mancanza di trial clinici per lo studio e la registrazione del nuovo dispositivo.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: dispositivi medici, PMA, 510(k)-approved device

Riferimenti bibliografici:

Somberg John C. et al, Assessment of Cardiovascular and Noncardiovascular Medical Device Recalls. *Am J Cardiol.* 2014; 113(11):1899-903.

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/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott. Pierantonio Menna (Università Campus Biomedico, Roma) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Biomedico, Roma) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, 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

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
