



Newsletter numero 195 dell' 01.09.2016

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

- Impatto del passaggio dalla terapia con antagonisti della vitamina K al Rivaroxaban sulla soddisfazione per la terapia anticoagulante: un sottostudio del trial XANTUS-ACTS
- Efficacia e sicurezza del rituximab nel trattamento della sindrome nefrosica pediatrica: una prospettiva italiana
- Valutazione comparativa del rischio associato ad edoxaban nel trattamento dello stroke e del tromboembolismo venoso
- Efficacia, sicurezza e costi della terapia con regorafenib in pazienti con tumore colon-rettile metastatizzato in Francia
- Tossicità e qualità della vita dopo chemio-radioterapia adiuvante verso la sola radioterapia per donne con alto rischio di cancro endometriale (PORTEC-3): uno studio clinico di fase 3 aperto, multicentrico, randomizzato
- Efficacia e sicurezza del lurasidone vs placebo in aggiunta a litio o valproato per il trattamento del disturbo bipolare
- Resistenza a pirazinamide e fluorochinoloni del Mycobacterium tuberculosis isolato da popolazioni: risultati di un progetto di monitoraggio effettuato in diversi Paesi
- Farmaci e malattia di Alzheimer: studio di coorte finlandese MEDALZ (Medication and Alzheimer's disease).
- Confronto del profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci antidiabete in pazienti con diabete di tipo 2: risultati di una meta-analisi network

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Aumento dell'area luminale minima in seguito ad impianto del dispositivo medico ABSORB con scaffold riassorbibile eluente everolimus o dello stent metallico XIENCE: valutazione in acuto con ecografia intravascolare dallo studio ABSORB II
- Usabilità dei ventilatori: una valutazione comparativa di sicurezza d'uso ed esperienza da parte dell'utilizzatore

Impatto del passaggio dalla terapia con antagonisti della vitamina K al Rivaroxaban sulla soddisfazione per la terapia anticoagulante: un sottostudio del *trial* XANTUS-ACTS

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Nonostante il fatto che studi clinici abbiano dimostrato che l'uso di antagonisti alla vitamina K (VKA) porti ad una riduzione del 64% del rischio di infarto, questa classe di farmaci è caratterizzata da una serie di noti svantaggi. L'uso giornaliero di Rivaroxaban è stato approvato per la fibrillazione atriale non valvolare (NVAF). Il recente studio clinico ROCKET AF ha dimostrato che il Rivaroxaban è ugualmente efficace ai VKA nel ridurre il rischio NVAF dipendente, ma si è dimostrato migliore nel ridurre il rischio di emorragie intracraniche. Lo studio XANTUS è stato il primo studio internazionale, prospettico, osservazione per descrivere l'effetto del Rivaroxaban su una popolazione affetta da NVAF. Dati preliminari riguardanti questo trial hanno dimostrato un basso livello di infarti ed un maggior sanguinamento in pazienti trattati con Rivaroxaban.

In questo studio gli autori hanno valutato i cambiamenti nella soddisfazione del trattamento in pazienti che sono passati dal trattamento con VKA a quello con Rivaroxaban usando i dati provenienti dallo studio XANTUS.

XANTUS è stato uno studio prospettico, internazionale di fase 4 in pazienti affetti da NVAF con prescrizione di Rivaroxaban per la prevenzione dell'infarto.

I pazienti risultavano infuliscono nel *trial* se affetti da NVAF, con età superiore ai 18 anni, che avevano iniziato il trattamento con Rivaroxaban per ridurre il rischio di infarto o embolia sistemica e che avevano firmato il consenso informato. Per questo sottostudio di soddisfazione, i pazienti avevano compilato un questionario alla prima visita e dopo 3 mesi.

6785 pazienti provenienti da 21 paesi sono stati arruolati nello studio XANTUS. Di questi, 1291 pazienti sono stati presi in considerazione per questa analisi.

L'età media della popolazione era 71 anni, e la maggior parte erano uomini bianchi in sovrappeso.

I punteggi medi di *burden* e *benefit* al livello basale erano rispettivamente di 50,51 e 10,3. Entrambi i punteggi hanno subito alla prima visita (passaggio dal trattamento con VKA a Rivaroxaban) un incremento. In particolare il 53,7% e il 47,7% dei pazienti rispettivamente hanno evidenziato un incremento nei punteggi *burden* e *benefit*.

All'interno di questa coorte di pazienti dello studio XANTUS, il passaggio da VKA a rivaroxaban ha portato ad un incremento statistico e clinico nella soddisfazione del paziente.

Parole chiave: Rivaroxaban, antagonisti vitamina K, studio clinico

Riferimenti bibliografici: Craig I. Coleman, PharmD; Sylvia Haas, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Silvia Kuhls, PhD; Susanne Hess, MD; Thomas Evers, PhD, MA; Pierre Amarenco, MD; Paulus Kirchhof, MD; A. John Camm, MD; on behalf of the XANTUS *Impact of Switching From a Vitamin K Antagonist to Rivaroxaban on Satisfaction With Anticoagulation Therapy: The XANTUS-ACTS Substudy* Clin Cardiol. 2016

Efficacia e sicurezza del rituximab nel trattamento della sindrome nefrosica pediatrica: una prospettiva italiana

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La sindrome nefrosica è una patologia renale caratterizzata da abbondante proteinuria, ipoalbuminemia (albumina sierica <2,5 gr/dl), spesso associata a dislipidemia e ipercoagulabilità (Ravani et al. 2015). Il più recente aggiornamento delle linee guida cliniche sulla sindrome nefrosica suggerisce come trattamento di prima linea un regime di steroidi a

basso dosaggio a giorni alterni per bambini che sviluppano forme frequentemente recidivanti o una sindrome nefrosica steroideo-dipendente. Tuttavia, in caso di difficoltà nel mantenere la remissione o di eventi avversi significativi con la terapia con corticosteroidi, i medici hanno la possibilità di utilizzare un certo numero di agenti risparmiatori di steroidi come la ciclofosfamida, gli inibitori della calcineurina (ad esempio la ciclosporina, il tacrolimus, ed il micofenolato mofetile) o il levamisolo. Alcuni di questi agenti immunosoppressori possono causare eventi avversi gravi, quali nefrotossicità, iperglicemia, cefalea e dislipidemia. Pertanto nuovi farmaci sono necessari per affrontare questo problema. Diversi report clinici e linee guida hanno proposto il rituximab come un nuovo agente per il trattamento dei bambini con forme di sindrome nefrosica dipendente dagli steroidi o soggette a molteplici ricadute. Valutando le prescrizioni off-label di farmaci per la sindrome nefrosica, è stato notato un notevole utilizzo di rituximab per il trattamento dei bambini con questa patologia.

Questo studio ha analizzato l'efficacia e la sicurezza del rituximab nel trattamento della sindrome nefrosica pediatrica come alternativa terapeutica per ridurre l'utilizzo di farmaci steroidei.

Gli autori dello studio hanno eseguito una ricerca bibliografica su PubMed il 13 gennaio 2016, utilizzando come termini di ricerca "sindrome nefrosica e rituximab", limitandosi all'analisi degli studi clinici. La ricerca ha identificato 21 articoli potenziali. Dopo lo screening basato sulla pertinenza dei titoli e degli abstract, 3 studi sono stati sottoposti ad ulteriori controlli. È stato considerato qualsiasi studio randomizzato controllato indirizzato a valutare l'efficacia e/o la sicurezza del rituximab nei bambini con forme complicate di sindrome nefrosica. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: a) bambini con forme complicate recidivanti o steroideo-dipendenti di sindrome nefrosica; b) rituximab come terapia di intervento; c) terapia con corticosteroidi e/o inibitori della calcineurina come terapia di controllo; d) tasso di remissione completa come end-point presente nello studio.

Un quarto studio (Ahn et al. 2013) è stato estrapolato dalle referenze presenti nello studio pubblicato da Iijima et al, portando a 4 il numero totale degli studi che sono stati inclusi nell'analisi finale. Il gruppo d'intervento era composto da pazienti trattati con rituximab più prednisone e/o inibitori della calcineurina, mentre il gruppo di controllo conteneva pazienti trattati con prednisone e/o inibitori della calcineurina. Il punto finale di questa piccola meta-analisi era la percentuale di pazienti in remissione a 6 mesi dall'inizio del trattamento. I dati relativi ad altri end-point (ad esempio il tasso di sopravvivenza libera da ricaduta per valutare l'efficacia ed il numero di eventi avversi per la sicurezza) sono stati segnalati come risultati qualitativi. La meta-analisi è stata effettuata utilizzando il software RevMan (versione 5.2, Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Danimarca).

L'analisi dei dati raccolti dai quattro studi mostra la migliore efficacia del rituximab per mantenere i pazienti in remissione a 6 mesi dall'inizio del trattamento (RR 5,25, 95% CI: 3.05-9.06; $p < 0,0001$). Questi risultati sono stati confermati anche a 12 mesi in due dei quattro studi sopra menzionati. Lo studio di Iijima et al. ha riportato un tasso mediano di sopravvivenza libera da recidive favorito dalla terapia con rituximab rispetto alla terapia di controllo (HR 0,27, IC 95%: 0,14-0,53; $p < 0,0001$). Gli stessi risultati sono stati riportati da Ravani et al. (HR 0.39, 95% CI: 0.22- 0.67; $p = 0.03$). Nello studio di Ahn et al. non erano disponibili valutazioni della coorte analizzata a 12 mesi di trattamento.

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, il rituximab ha mostrato un numero limitato di effetti avversi, i più comuni dei quali si verificano durante le infusioni. Nello studio di Iijima et al., la maggior parte degli eventi avversi alla terapia con rituximab sono stati lievi e nessun paziente è morto durante il trattamento. Anche se più pazienti nel gruppo trattato con rituximab hanno sviluppato eventi avversi gravi rispetto ai controlli, la differenza non era significativa ($p = 0,36$). I più comuni eventi avversi di grado 3-4 nel gruppo trattato erano ipoproteinemia, linfocitopenia e neutropenia. Entrambi gli studi di Ravani et al. riportano simili dati di sicurezza, con eventi avversi più comuni includenti il broncospasmo, l'ipotensione (alla seconda infusione di rituximab), rash cutanei, artrite acuta a livello dell'articolazione dell'anca dopo 2 e 6 giorni dall'infusione (di rapida e completa risoluzione con terapia basata su antiinfiammatori non steroidei entro 24-48 h). Nello studio di Ahn et al., 24 dei 54 pazienti trattati (44%) hanno

sperimentato reazioni lievi e transitorie all'infusione del biologico, tuttavia, non sono stati osservati gravi effetti collaterali.

Questo studio riporta un significativo beneficio incrementale in caso di aggiunta del rituximab ad un trattamento a base di corticosteroidi e/o inibitori della calcineurina per il trattamento della sindrome nefrosica.

In Italia, l'uso off-label di farmaci è attualmente disciplinato dalla legge 648/96. Secondo questa legge, i farmaci possono essere usati off-label e rimborsati dal sistema sanitario nazionale una volta che la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato la loro inclusione in un elenco specifico. L'inclusione in questa lista richiede la coesistenza di tre elementi: dati positivi di efficacia e sicurezza clinica; assenza di alternative terapeutiche o alternative scarse per il trattamento della malattia valutata; e la raccolta degli esiti clinici della terapia considerata da parte di AIFA tramite i medici prescrittori. Secondo gli autori, sono soddisfatti tutti i requisiti per la prescrizione del trattamento off-label con rituximab nella sindrome nefrosica pediatrica per meritare un rimborso nazionale condizionale attraverso la legge 648/96. Tuttavia, il terzo requisito (raccolta continua dei dati riguardanti i risultati clinici delle prescrizioni off-label) dovrebbe essere reso più rigoroso dall'AIFA stessa per consentire una descrizione farmaco-epidemiologica dei trattamenti eseguiti a livello nazionale. Il costo di una infusione di rituximab (375 mg/m²) è di 1.943 euro per paziente, senza tenere conto eventuali sconti eventualmente negoziati ed ottenuti con appalti a livello nazionale.

Non mancano novità terapeutiche per il trattamento della sindrome nefrosica pediatrica, infatti è in fase di sperimentazione clinica un nuovo anticorpo umanizzato anti-CD20 (ofatumumab). Sono attivi 2 studi clinici riguardanti il suo utilizzo nella sindrome nefrosica: 1) ofatumumab vs rituximab per i bambini con sindrome nefrosica steroide-dipendente (NCT02394106); e 2) ofatumumab vs placebo per i bambini con sindrome nefrosica refrattaria (Basu 2014; Bonanni et al 2015; NCT02394119). I risultati di questi studi sono attesi nei prossimi anni. Il costo attuale di una infusione di ofatumumab (1500 mg/m²) è di 6.268 euro per paziente.

Parole chiave:

Rituximab, Sindrome Nefrosica, Rimborso, Legge 648/96, Off Label.

Conflitto di interessi:

Nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuale conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici:

Maratea D, Bettio M, Corti MG, Montini G, Venturini F.

The efficacy and safety of rituximab in treating childhood nephrotic syndrome: an Italian perspective. Ital J Pediatr. 2016 Jul 12;42(1):63. doi: 10.1186/s13052-016-0271-6.

Valutazione comparativa del rischio associato ad edoxaban nel trattamento dello stroke e del tromboembolismo venoso

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da riacutizzazioni che possono accelerare il graduale declino, già esistente, della funzione polmonare e aumentare il rischio di mortalità. Le riacutizzazioni sono associate ad un aumento del rischio di ricoveri, bassa qualità della vita e aumento dei costi sanitari. Una terapia efficace o interventi per prevenire questo morbilità e mortalità comprendono, per esempio, farmaci per inalazione, cessazione dell'abitudine al fumo, terapia supplementare con ossigeno, riabilitazione polmonare e trapianto di polmone. L'infiammazione cronica e sistemica che accompagna la BPCO svolge un ruolo importante nella sua fisiopatologia e progressione e l'elevata concomitanza di BPCO e malattia cardiovascolare è dovuta principalmente alla presenza di fattori di rischio comuni. Pertanto un trattamento che ha un effetto positivo sull'infiammazione

e sulla morbilità cardiovascolare nei pazienti con COPD appare di notevole interesse. Le statine, oltre ad un provato effetto sulla riduzione delle malattie cardiovascolari, hanno altri effetti pleiotropici anti-infiammatori.

Nel polmone, le statine hanno un effetto sul rimodellamento bronchiale, sullo sviluppo dell'enfisema e sul reclutamento di cellule infiammatorie. Gli effetti sono sistematicamente osservati su vari biomarcatori e citochine come la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR), l'IL-6, l'IL-8 ed il TNF- α . Sono stati eseguiti diversi studi, principalmente retrospettivi, per stabilire l'effetto delle statine nei pazienti con BPCO. Questi studi hanno riportato una riduzione della mortalità e delle esacerbazioni con o senza ricovero ospedaliero, una riduzione del declino della funzionalità polmonare e più bassi livelli di hs-PCR come marker per l'infiammazione sistemica. È stato osservato, inoltre, un miglioramento dell'ipertensione polmonare e della dispnea durante l'esercizio con l'uso di una statina in pazienti con COPD con ipertensione polmonare. Tuttavia, il primo grande studio randomizzato, lo studio STATCOPE, non ha mostrato effetti benefici delle statine nel ridurre la frequenza o la gravità delle riacutizzazioni nei pazienti con BPCO. Pertanto, il ruolo delle statine sulla prognosi dei pazienti con BPCO è ancora da chiarire.

Lo scopo di questa analisi è stato quello di stabilire se vi fosse un'associazione indipendente tra uso delle statine e morbilità e mortalità nei pazienti con BPCO.

Questo studio è stato parte dello studio COMIC (Cohort of Mortality and Inflammation in COPD), uno studio di coorte monocentrico condotto ad Enschede, Paesi Bassi. Dal dicembre 2005 fino ad aprile 2010, sono stati inclusi 795 pazienti in un periodo di follow-up di almeno 3 anni. Lo studio era stato avviato per indagare il rapporto tra la risposta immunitaria dopo la vaccinazione influenzale nei pazienti con BPCO e mortalità. Per l'inclusione nello studio, i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri: (a) una diagnosi clinica di BPCO secondo le linee guida GOLD*; (b) fumatore attuale o ex; (c) di età \geq 40 anni; (d) nessuna condizione medica compromettere la sopravvivenza entro il periodo di follow-up o grave morbilità psichiatrica; (e) assenza di qualsiasi altra malattia polmonare attiva (ad esempio, sarcoidosi); (f) senza terapia di mantenimento con antibiotici; (g) capacità di parlare olandese.

I pazienti sono stati arruolati nel corso di una normale visita di controllo (gruppo con stato stabile) o se ricoverati in ospedale per una riacutizzazione della BPCO (gruppo con riacutizzazione). Per essere inclusi nel gruppo con riacutizzazione, i pazienti hanno dovuto essere ricoverati in ospedale per una riacutizzazione ed hanno dovuto essere in grado di produrre un campione di espettorato adeguato nel giorno di ricovero. Per essere inclusi nel gruppo con stato stabile, i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri: nessun uso di antibiotici e/o prednisolone nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento e senza esacerbazione nelle 4 settimane prima dell'ingresso nello studio. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo standard di cura.

L'uso di statine è stato definito come assunzione per almeno 90 giorni consecutivi dopo l'inserimento nella coorte. L'outcome primario era la sopravvivenza a 3 anni, sulla base di tutte le cause di mortalità. La morbilità è stata definita come il tempo fino alla prima ospedalizzazione per una riacutizzazione o il tempo fino alla prima polmonite acquisita in comunità. La riacutizzazione è stata definita come una variazione negativa acuta rispetto al basale, riferita dal paziente, nella dispnea e/o nel volume e/o colore di espettorato (espettorato giallastro o verdastro), e presenza la tosse, giustificassero un trattamento aggiuntivo di prednisolone con o senza antibiotici. La polmonite è stata definita come una malattia delle vie respiratorie acuta associata a presenza di ombre radiografiche su una radiografia del torace coerente con infezione che non era né preesistente né di qualsiasi altra causa nota.

Sono state, inoltre raccolti i dati relativi a presenza di comorbilità come infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia e diabete mellito.

Al basale, è stata eseguita una spirometria secondo le linee guida standardizzate e lo stato di fumatore è stato determinato mediante questionario Vlagtwedde. I pazienti che hanno completato il Medical Research Council Dyspnea Questionnaire modificato. Sono stati calcolati, inoltre i seguenti indici: l'indice di dispnea (BOD), che variava tra 0 e 7, e comprendeva indice

di massa corporea, ostruzione, dispnea, esercizio (BODE) senza la misurazione della capacità di esercizio, e lo score di ostruzione (ADO) che varia, in gravità crescente, da 0 a 10 e da 0 a 14 punti, rispettivamente. Tutte le misurazioni sono state eseguite nella condizione stabile. L'aderenza alla terapia con statine è stata definita come segue: è stata calcolata la durata teorica di esposizione utilizzando le informazioni sulla data di erogazione, fornitura totale e lo schema posologico. È stato calcolato il numero totale di giorni per i quali i pazienti avevano assunto il farmaco durante il follow-up e diviso questo per il numero totale di giorni tra il primo e l'ultimo giorno di assunzione durante il follow-up più il giorno dell'ultimo approvvigionamento del farmaco. Questo è stato espresso in percentuale e l'adesione è stata ritenuta buona se > 75%.

La coorte COMIC includeva 795 pazienti. 663 pazienti (78%) sono stati arruolati durante la visita ambulatoriale nella condizione stabile e 172 pazienti (22%) sono stati arruolati durante il ricovero in ospedale per una riacutizzazione della BPCO. 253 pazienti (32%) sono stati definiti come utilizzatori di statine. Di questi, 62 pazienti (25%) hanno assunto una statina per più di 3 mesi a decorrere dall'arruolamento per un periodo di almeno 90 giorni consecutivi. Gli utilizzatori di statine erano più spesso di sesso maschile e presentavano maggiore morbilità cardiovascolare, un più alto indice di massa corporea e una migliore funzione polmonare. L'85% degli utilizzatori di statine ha avuto una buona aderenza alla terapia (> 75%).

Il follow-up mediano è stato di 36 mesi. Gli utilizzatori di statine avevano una sopravvivenza globale significativamente migliore rispetto ai non-utilizzatori di statine sia dopo analisi univariata (HR: 0,72), che dopo correzione per i confonder (sesso, indice di massa corporea, insufficienza cardiaca e FEV1; HR: 0,70). Durante i 3 anni di follow-up, 344 pazienti (43%) hanno avuto almeno un ricovero in ospedale per una riacutizzazione e 220 pazienti (28%) hanno avuto almeno una diagnosi di polmonite acquisita in comunità. Non è stata osservata nessuna differenza significativa tra utilizzatori e non di statine nel tempo intercorso fino alla prima ospedalizzazione (HR corretto: 0,95) e il tempo fino alla prima insorgenza di polmonite acquisita in comunità (HR corretto: 1), sia mediante analisi di regressione univariata e multivariata.

Infine è stata condotta un'analisi di sensitività, escludendo 62 pazienti che hanno iniziato la terapia con statine 3 mesi dopo l'inclusione nello studio e per 90 giorni consecutivi al fine di evitare un immortal time bias (parte del periodo di follow-up durante il quale l'outcome in studio può non manifestarsi). Con i rimanenti 733 pazienti, nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di sopravvivenza globale tra gli utilizzatori e non di statina (HR:0,82; $p = 0,26$).

Nella coorte di pazienti con COPD, l'uso di una statina sembra essere associato ad una ridotta mortalità. Tuttavia, quando corretto per l'immortal time bias, l'uso di statine non era associato a mortalità per qualsiasi causa, nonostante i diversi effetti anti-infiammatori attribuiti alle statine. L'uso di statine, inoltre, non è stato associato con il tempo fino alla prima ospedalizzazione per una riacutizzazione e il tempo di prima insorgenza di polmonite acquisita in comunità.

Gli autori indicano come punto di forza dello studio l'aver analizzato una popolazione non selezionata, eterogenea e ben definito di pazienti con BPCO, con misurazioni accurate della funzione polmonare e le condizioni di comorbidità, che è stata seguita in modo prospettico per un minimo di 3 anni. Pertanto, la potenza dello studio era abbastanza grande per identificare le differenze rilevanti negli outcome tra i pazienti con BPCO che hanno usato una statina o meno. Un limite segnalato è che l'uso di statine non è stato randomizzato, per cui vi è un rischio di un bias di selezione. Nelle caratteristiche di base, si può vedere che il gruppo statina, come previsto, ha significativamente la maggiore morbilità cardiovascolare. Sorprendentemente, hanno una funzione polmonare leggermente, ma significativamente migliore. Tuttavia, corretto per questi e altri fattori confondenti potenziali, l'uso delle statine nel modello di regressione di multivariata non era associato con la mortalità e la morbilità.

*GOLD: global initiative for chronic obstructive lung disease. È una classificazione che riguarda la serietà del quadro patologico respiratorio della BPCO e le possibilità terapeutiche offerte per curarlo. Le linee guida GOLD dividono i pazienti in quattro categorie, sulla base della valutazione dei sintomi e sulla limitazione del flusso d'aria (GOLD1: gravità media, GOLD4: molto grave, insufficienza respiratoria).

Parole chiave: statine, BPCO.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Citgez, E. et al. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study *BMJ Open Res* 2016;3:e000142

Efficacia, sicurezza e costi della terapia con regorafenib in pazienti con tumore colon-rettale metastatizzato in Francia

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Il tumore al colon-retto (CRC, colonrectal cancer), è il terzo tumore più comune e la quarta causa di morte nel mondo. In Francia ogni anno vengono diagnosticati 42.000 nuovi casi di pazienti con CRC. Circa il 20% di questi pazienti sviluppa metastasi in uno stadio più avanzato, soprattutto a livello del fegato, anche se il 10-25% presenta metastasi epatiche già al momento della diagnosi. Per il trattamento di CRC metastatizzato (mCRC, metastatic colonrectal cancer) o non resecabile sono raccomandate terapie di prima e seconda linea contenenti la combinazione di chemioterapici citotossici, come 5-fluorouracile, oxaliplatino e irinotecano, con agenti a bersaglio molecolare, come aflibercept, cetuximab e panitumumab. Queste associazioni aumentano la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale (OS, overall survival) fino a circa 30 mesi. Tuttavia in molti pazienti la malattia progredisce anche dopo i trattamenti standard. Il regorafenib è un inibitore multichinasico somministrato per via orale, i cui bersagli molecolari più specifici sono i recettori tirosin chinasi angiogenici, stromali ed oncogenici. È stato approvato per il trattamento di mCRC in pazienti sottoposti a precedenti terapie a base di agenti citotossici e ad agenti anti-VEGF e anti-EGFR, soprattutto in pazienti wild-type per KRAS. Lo studio CORRECT, uno studio clinico di fase 3, randomizzato, internazionale, multicentrico e controllato verso placebo, ha dimostrato che la mediana di OS nel gruppo trattato con regorafenib vs il gruppo con placebo era di 6.4 mesi e 5 mesi, rispettivamente. Anche lo studio CONCUR, un altro studio clinico di fase 3, internazionale, multicentrico, randomizzato condotto su 204 pazienti asiatici ha dimostrato un aumento del tempo di OS nei pazienti trattati con regorafenib rispetto a placebo (8.8 mesi vs 6.3 mesi, rispettivamente). Tuttavia il 54% dei pazienti reclutati in entrambi gli studi clinici e trattati con regorafenib presentava effetti collaterali di grado 3 o 4. Pertanto è importante sottolineare il potenziale clinico del regorafenib, senza però non trascurare la possibile comparsa di tossicità associata al trattamento.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza ed entità della spesa sanitaria per la terapia con regorafenib in una coorte di pazienti affetti da mCRC.

In Francia, nel 2014 da gennaio ad agosto sono stati reclutati 29 pazienti affetti da mCRC non resecabile, trattati con regorafenib (con una dose massima di 160 mg/die per via orale), dopo precedenti chemioterapie di prima linea contenenti 5-fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecano con o senza associazione di farmaci a bersaglio (anti-VEGF o anti-EGFR). La durata media del trattamento era di 2.5 mesi. L'efficacia della terapia è stata valutata attraverso il calcolo del valore di OS, definito come il tempo trascorso dall'inizio del trattamento fino a morte o all'ultimo follow-up per i sopravvissuti. Ad ogni visita mensile, i medici valutavano nei

pazienti l'eventuale comparsa di eventi avversi (attraverso analisi di laboratorio e misurazione di segnali vitali come la pressione arteriosa). La valutazione della spesa sanitaria associata alla terapia con regorafenib è stata calcolata dall'inizio del trattamento fino a progressione o a morte del paziente. Sono stati inclusi i costi per: medicinali (regorafenib e altri farmaci per il trattamento di eventuali eventi avversi), ospedalizzazione (per la terapia degli effetti collaterali più gravi e per la valutazione dei follow-up), visite mediche e trasporto dei pazienti. In termini di efficacia, valutata in 27 pazienti, i risultati hanno dimostrato che il valore della mediana di OS era pari a 6 mesi. Tuttavia, l'88% dei pazienti presentava effetti collaterali soprattutto all'inizio del trattamento e più frequentemente si osservavano: stanchezza (35%), diarrea (20%) e sindrome mano-piede (20%). Inoltre, il 35% presentava eventi avversi di grado 3 o 4 e il 10% necessitava di un ricovero in ospedale per la comparsa di gravi effetti collaterali associati al regorafenib. Da un punto di vista di spesa sanitaria la media del costo del trattamento di un paziente con regorefanib era pari a 9909±8191€, e la mediana del costo pari a 7917€. Il 93% della spesa era rappresentato dal costo del farmaco stesso, mentre il 7% era rappresentato dai costi di ospedalizzazione, trasporti e consultazioni mediche. Il regorafenib offre una nuova potenziale linea di terapia per pazienti con mCRC che progrediscono successivamente ai classici trattamenti chemioterapici. Tuttavia, l'uso di questo farmaco richiede un attento monitoraggio sia del dosaggio che della eventuale comparsa di tossicità. In questo studio l'efficacia del regorafenib sembra essere modesta, con un aumento della mediana di OS a 6 mesi rispetto al placebo, un valore che è in accordo con altri studi clinici. Tuttavia, nonostante i benefici clinici siano statisticamente significativi, occorre valutare la tossicità, i costi e la reale efficacia del trattamento con regorafenib. Infatti in questo studio non è stata valutata la progressione libera da malattia, né la risposta del paziente al trattamento, ma il dato clinico era rappresentato dalla stabilità della malattia in un numero limitato di pazienti. Anche i dati sulla tossicità sono in linea con altri studi clinici di tipo prospettico o retrospettivo, evidenziando la comparsa di importanti eventi avversi, soprattutto subito dopo la prima esposizione al regorafenib. Lo studio presenta anche molti limiti soprattutto per la sua natura retrospettiva e ciò non ha permesso agli autori di fare una valutazione sulla qualità di vita associata alla salute dei pazienti e di ottenere un quadro completo sulla sicurezza del farmaco. In questo studio il 10% delle ospedalizzazioni aveva richiesto un trattamento specifico per gravi effetti collaterali, ma finora non è stato ancora definito un rate di ospedalizzazione in seguito a prescrizione di regorefanib. Gli autori hanno fornito un'analisi sui costi del trattamento con regorefanib, ma sarebbe necessaria anche una valutazione economica completa sui dati costi-efficacia e costi-benefici. Inoltre, solo un quarto dei pazienti sembra rispondere bene al trattamento con regorafenib, pertanto il farmaco dovrebbe essere prescritto con cautela e solo in pazienti altamente selezionati. A tal proposito potrebbe essere importante identificare dei biomarkers di predittività che possano aiutare ad una somministrazione quanto più mirata di questo farmaco.

Gli autori di questo studio hanno ottenuto dei risultati comparabili ad altri studi clinici in termini di sicurezza e di efficacia di regorafenib in pazienti con mCRC. Gli effetti collaterali della terapia sono generalmente trattabili, anche se il 10% dei pazienti richiede comunque un ricovero per il trattamento di eventi avversi più gravi. Inoltre, dato che il farmaco stesso rappresenta la percentuale maggiore nel costo totale del trattamento, una riduzione del prezzo del farmaco stesso potrebbe aumentare il rapporto costi/benefici per la sua prescrizione.

Parole chiave: Regorafenib, tumore colon-retto metastatico, efficacia, sicurezza , costi

Riferimenti bibliografici: Calcagno F, Lenoble S, Lakkis Z, Nguyen T, Limat S, Borg C, Jary M, Kim S, Nerich V. Efficacy, Safety and Cost of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal. Cancer in French Clinical Practice. Clin Med Insights Oncol. 2016 Jul 4;10:59-66.

Tossicità e qualità della vita dopo chemio-radioterapia adiuvante verso la sola radioterapia per donne con alto rischio di cancro endometriale (PORTEC-3): uno studio clinico di fase 3 aperto, multicentrico, randomizzato*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il cancro dell'endometrio è comunemente diagnosticato ad uno stadio precoce e pertanto molte pazienti sono curate solo chirurgicamente. Il trattamento adiuvante per il cancro endometriale ad uno stadio precoce è basato su fattori di rischio, come il grado istologico, invasione del miometrio, età ed invasione dello spazio linfo-vascolare. Circa il 15% di tutte le pazienti con cancro endometriale hanno una malattia ad elevato rischio (classificati come: cancro di stadio I grado 3 con profonda invasione o con sostanziale invasione dello spazio linfo-vascolare, cancro di stadio II o III o cancro con istologia non endometrioide). Una maggiore incidenza di metastasi distali e di morti correlate al cancro endometriale sono state riportate per queste pazienti. Il trattamento standard adiuvante in questi casi è stato, per decenni, la radioterapia pelvica esterna. Diversi trials clinici randomizzati hanno dimostrato che la chemioterapia adiuvante e la radioterapia esterna danno risultati simili in termini di sopravvivenza e di recidiva. Poiché un aumento delle recidive in caso di sola chemioterapia adiuvante è stato riportato è stato proposto l'utilizzo combinato della chemioterapia e della radioterapia pelvica esterna.

Lo studio clinico internazionale PORTEC-3 ha lo scopo di analizzare i benefici in termini di sopravvivenza e di tossicità della chemioterapia combinata alla radioterapia esterna paragonata alla sola radioterapia in donne con cancro endometriale ad elevato rischio.

Lo studio PORTEC-3 è uno studio clinico multicentrico, aperto, randomizzato internazionale guidato dal Gruppo di Oncologia ginecologica Olandese e con la partecipazione dei seguenti gruppi: Medical Research Council e il National Cancer Research Institute (UK), l'Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group (Australia e New Zealand), Mario Negri Gynecologic Oncology group (Italy), Fedegyn (France) e National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (Canada). Le pazienti erano eleggibili per l'inclusione nello studio se presentavano carcinoma endometriale stadio IA grado 3 con invasione del miometrio e con documentata invasione dello spazio linfo-vascolare secondo l'International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009; stadio IB grado 3; stadio II, stadio IIIA, o IIIC (o IIIB se con sola invasione parametricale) e se avevano più di 18 anni. Donne con cancro endometriale ad alto rischio erano suddivise mediante randomizzazione (1:1) in due gruppi: 1) solo radioterapia (48.6 Gy) con frazioni di 1.8 Gy 5 volte a settimana; 2) radioterapia in associazione a chemioterapia (due cicli di cisplatino 50 mg/m² e quattro cicli di adiuvante con carboplatino area sotto la curva [AUC] 5 e paclitaxel 175 mg/m²). Le pazienti del gruppo della chemioterapia ricevevano due cicli di cisplatino nella prima e nella quarta settimana di radioterapia, seguiti da 4 cicli di carboplatino e paclitaxel a 21 giorni di intervallo (e a 28 giorni di intervallo tra il secondo e il primo ciclo di adiuvante). Questo schema terapeutico era basato sul trial clinico RTOG9708 con la sostituzione del cisplatino con carboplatino nella fase adiuvante. In caso di eventi avversi ematologici o renali o di altre tossicità il cisplatino era posticipato di una settimana. Se il recupero richiedeva più di una settimana o in caso di eventi avversi neurologici di grado 2 o superiore il cisplatino era interrotto. Il carboplatino era posticipato o interrotto nel caso di severa tossicità ematica. La dose di carboplatino era ridotta ad AUC 4 se il recupero a grado 1 era raggiunto dopo 2 settimane. Il paclitaxel era posticipato se la neuropatia di grado 2 era riscontrata e interrotto se il periodo di recupero eccedeva 1 settimana o se si sviluppava neuropatia di grado 3. Il carboplatino e il paclitaxel erano posticipati per altre tossicità di grado 3-4 ed interrotti se non si osservava riduzione della tossicità a grado 1. Le pazienti erano esaminate ogni 3 mesi per i primi 24 mesi ed ogni 6 mesi fino a 5 anni. La valutazione degli outcomes a lungo termine (7 e 10 anni) era ottenuta preferibilmente con visite follow-up o raccolta di informazione dai medici curanti.

Gli endpoints primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (PFS) analizzata nella popolazione intention-to-treat (ITT). Gli endpoints secondari la tossicità correlata al trattamento valutata a 2 anni, la qualità di vita e recidiva pelvica o distale. La qualità della vita era valutata sulla base del questionario "European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30" (EORTC QLQ-C30) 6, 12, 24, 36 e 60 mesi dopo la randomizzazione. Gli eventi avversi erano valutati secondo il "Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0". Lo studio era completato il 20 dicembre 2013, dopo aver ottenuto una completa raccolta di dati mentre il follow-up continua per l'analisi degli endpoints primari. Tra il 15 settembre 2006 e il 20 dicembre 2013 686 donne erano incluse mediante randomizzazione nello studio PORTEC-3. Di queste 13 non incontravano i criteri di inclusione. Altre 13 pazienti ritiravano il consenso informato dopo la randomizzazione ed erano escluse dall'analisi lasciando 660 pazienti (330 in ciascun gruppo) per l'analisi intention-to-treat. Sette (1%) di 660 pazienti rifiutavano il trattamento in cui erano state posizionate per randomizzazione (5 nel gruppo della chemioterapia e due in quello della radioterapia) e passavano all'altro trattamento. Per l'analisi della tossicità e della qualità di vita queste 7 pazienti erano valutate sulla base del trattamento ricevuto portando così il numero di pazienti a 327 nel gruppo della chemioterapia e a 333 in quello della radioterapia da sola. La mediana dei follow-up era di 42.3 mesi (IQR 25.8–55.1); 42.1 mesi (25.7–54.7) nel gruppo della chemioterapia e 42.4 mesi (27.1– 55.4) in quello della sola radioterapia. Dopo completamento della radioterapia e dopo 6 mesi il valore di EORTC QLQ-C30 era significativamente inferiore (peggiori risultati) e la qualità di vita peggiore (sintomi peggiori) per il gruppo della chemioterapia paragonato alla sola radioterapia. Dopo 12 e 24 mesi la qualità di vita e il livello di salute globale erano simili tra i due gruppi mentre il punteggio delle funzioni fisiche rimaneva leggermente inferiore nelle pazienti che ricevevano la chemioterapia rispetto a quelle con sola radioterapia. Dopo 24 mesi, nel gruppo della chemioterapia, 48 pazienti su 194 (25%) riportavano un grado severo di addormentamento o formicolio degli arti paragonato a 11 su 170 pazienti (6%) nel gruppo di radioterapia ($p < 0.0001$). Eventi avversi di grado 2 o peggiore erano rilevati durante il trattamento in 309 su 327 pazienti (94%) nel gruppo della chemioterapia rispetto a 145 su 326 pazienti (44%) nel gruppo della radioterapia, e eventi avversi di grado 3 o peggiore erano riscontrati in 198 su 327 pazienti (61%) del gruppo della chemioterapia in confronto a 42 su 326 pazienti (13%) nel gruppo della radioterapia ($p < 0.0001$), con la maggioranza degli effetti avversi di grado superiore a 3 di tipo ematologico (45%). A 12 e 24 mesi non si osservava differenza significativa tra i due gruppi per eventi avversi di grado 3 o superiore; soltanto una neuropatia sensoria di grado 2 o superiore persisteva a 24 mesi (25 pazienti su 240 (10%) nel gruppo della chemioterapia verso 1 solo paziente su 247 [$< 1\%$] nel gruppo della radioterapia da sola; $p < 0.0001$). Questa analisi di tossicità e di qualità di vita a 2 anni nello studio PORTEC-3 per donne con cancro endometriale a rischio elevato dimostra chiaramente che la chemioterapia adiuvante somministrata durante e dopo la radioterapia pelvica causa una incidenza di eventi avversi e di sintomi riportati dai pazienti significativamente maggiore e una diminuzione della qualità di vita paragonata alla sola radioterapia. Comunque si osservava un rapido recupero con una riduzione dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi tra i 6 e i 12 mesi dopo la randomizzazione e senza differenze significative negli eventi avversi di grado 3 o superiore a 12 e 24 mesi dopo la randomizzazione.

In conclusione, nonostante si sia osservata un incremento della tossicità nel gruppo della chemioterapia, questo schema di trattamento adiuvante chemioterapico somministrata durante e dopo la radioterapia in pazienti con cancro endometriale ad elevato rischio rimane ragionevole con un rapido recupero dopo il trattamento ma con persistenza dei sintomi neurologici riferiti dai pazienti nel 25% dei casi. Si attendono i risultati degli endpoint primari prima di poter giungere a conclusioni complessive.

Riferimento bibliografico: Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial
Lancet Oncol 2016 Published Online, July 7, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30120-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30120-6)

Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileshkin, Dionyssios Katsaros, Paul Bessette, Christine Haie-Meder, Petronella B Ottevanger, Jonathan A Ledermann, Pearly Khaw, Alessandro Colombo, Anthony Fyles, Marie-Helene Baron, Henry C Kitchener, Hans W Nijman, Roy F Kruitwagen, Remi A Nout, Karen W Verhoeven-Adema, Vincent T Smit, Hein Putter, Carien L Creutzberg, for the PORTEC study group*

Affiliazioni: Department of Radiation Oncology (S M de Boer MD, R A Nout MD, Prof C L Creutzberg MD), Department of Medical Statistics (Prof H Putter PhD), and Department of Pathology (Prof V T Smit PhD) Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; Department of Clinical Oncology, Barts Health NHS Trust, London, UK (M E Powell MD); Division of Cancer Medicine, Peter MacCallum Cancer Centre, East Melbourne, VIC, Australia (L Mileshkin MD); Department of Surgical Sciences, Gynecologic Oncology, Città della Salute and S Anna Hospital, University of Torino, Torino, Italy (Prof D Katsaros MD); NCIC-CTG, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sherbrooke, QC, Canada (Prof P Bessette MD); Department of Radiotherapy, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (C Haie-Meder MD); Department of Medical Oncology, Radboudumc, Nijmegen, Netherlands (P B Ottevanger MD); Cancer Research UK and UCL Cancer Trials Centre, UCL Cancer Institute, London, UK (Prof J A Ledermann MD); Division of Radiation Oncology & Cancer Imaging, Peter MacCallum Cancer Center, East Melbourne, VIC, Australia (P Khaw MD); Department of Radiation Oncology, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco, Italy (A Colombo MD); NCIC-CTG, Radiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada (Prof A Fyles MD); Department of Radiotherapy, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Besançon, France (M-H Baron MD); Institute of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK (Prof H C Kitchener MD); Department of Gynaecologic Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands (Prof H W Nijman PhD); Department of Gynaecology and Obstetrics, and GROW— School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Netherlands (Prof R F Kruitwagen PhD); and Comprehensive Cancer Center The Netherlands, Leiden, Netherlands

Conflitto di interessi: Nessuno dichiarato.

Efficacia e sicurezza del lurasidone vs placebo in aggiunta a litio o valproato per il trattamento del disturbo bipolare

A cura del Prof. Domenico Motola

I farmaci per il trattamento del disturbo bipolare spesso vengono utilizzati in associazione. Oltre il 75% dei pazienti trattati riceve almeno due farmaci e oltre 1/3 riceve 3 farmaci. Nell'ultimo decennio è aumentato il ricorso agli antipsicotici atipici nel trattamento del disturbo bipolare e questi farmaci vengono utilizzati come terapia aggiuntiva ad antidepressivi o stabilizzatori dell'umore. Sebbene la terapia combinata sia largamente prescritta in questi pazienti, gli studi clinici specifici sono molto pochi e ciò si riflette anche dall'assenza di accordo da parte delle principali linee guida su quali terapie combinare in prima linea. Il lurasidone è l'unico farmaco che ha dimostrato efficacia come terapia aggiuntiva nel trattamento acuto del disturbo bipolare sulla base di uno studio clinico verso placebo anche se altri studi abbiano fornito risultati contrastanti.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare ulteriormente efficacia e sicurezza a breve termine del lurasidone come terapia aggiuntiva a litio o a valproato in pazienti con disturbo bipolare.

Disegno dello studio

Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con diagnosi di disturbo bipolare e con esperienza di un episodio depressivo maggiore e uno di episodio maniacale e senza componenti psicotiche. Sia allo screening sia al basale era richiesto un punteggio maggiore o uguale a 20 nella scala MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) e minore o uguale a 12 nella scala YMRS (*Young Mania Rating Scale*). A tutti i pazienti era richiesto che fossero stati trattati con litio o valproato per almeno 28 giorni e nel caso mancasse questo requisito sono stati avviati a una fase di run-in per completare il ciclo terapeutico. Un totale di

356 pazienti è stato quindi arruolato in 71 centri europei e lo studio è stato condotto tra dicembre 2010 e agosto 2012. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento aggiuntivo con lurasidone 20-120 mg/die o placebo. Il trattamento con lurasidone è stato iniziato a 20mg al giorno nei giorni 1-3, aumentato a 40 mg al giorno nei giorni 4-6 e infine a 60 mg al giorno 7. Dopo la prima settimana si poteva aggiustare il dosaggio nell'intervallo 20-120 mg al giorno. Il farmaco è stato assunto una volta al giorno di sera durante la cena o entro 30 minuti dalla cena.

End-point

La valutazione del parametro di efficacia è stata eseguita al basale e dopo a intervalli settimanali. L'endpoint primario di efficacia era la variazione del punteggio della scala MADRS dal valore basale alla sesta settimana. Un endpoint secondario di efficacia è stata la variazione del punteggio della scala CGI-BP-S (*Clinical Global Impression-Bipolar Scale*). La sicurezza e tollerabilità del farmaco sono state valutate mediante analisi degli eventi avversi registrati.

Risultati

Sono stati selezionati 748 pazienti di cui 356 randomizzati. Le caratteristiche demografiche e di base dei due gruppi sono risultate sovrapponibili. L'82,2% dei pazienti assegnati al braccio lurasidone ha completato lo studio vs il 79,5% del braccio placebo. La dose media assunta di lurasidone è stata pari a 64,6 mg. Il trattamento con lurasidone è stato associato ad un miglioramento non significativo alla settimana 6 vs placebo per il punteggio totale MADRS (11,8 vs 10,4; $p = 0.176$), e per il punteggio CGI-BP-S (1,36 vs 1,13; $P = 0,095$). Un significativo miglioramento rispetto al placebo è stato osservato dalla settimana 2 alla 5 per la MADRS e dalla settimana 3 alla 5 per la CGI-BP-S. Il miglioramento nel punteggio totale MADRS rispetto al placebo, è stato maggiore alla settimana 6 per il gruppo non-run-in rispetto alla coorte di run-in. Gli eventi avversi più frequentemente riportati per lurasidone sono stati acatisia, sonnolenza, e gli effetti collaterali extrapiramidali.

Discussione

In questo studio a breve termine su efficacia e sicurezza del lurasidone nel trattamento del disturbo bipolare in aggiunta a litio o valproato non sono emersi miglioramenti significativi rispetto al placebo. Miglioramenti statisticamente significativi sono stati riscontrati in alcuni momenti dell'osservazione ma sono di difficile valutazione per quanto riguarda la loro rilevanza clinica. Studi precedenti con il lurasidone avevano dato risultati positivi tuttavia il disegno era differente dal presente studio e ciò potrebbe aver contribuito nell'esito differente. Il trattamento a breve termine con lurasidone in questo studio è stato associato con effetti minimi a carico del profilo lipidico, glucidico e del peso corporeo. Il profilo di sicurezza complessivo del farmaco è sovrapponibile a quanto già emerso da altri studio e non sono emersi nuovi eventi avversi. La diagnosi di disturbo bipolare generalmente si accompagna a un rischio aumentato di sindrome metabolica e patologie cardiovascolari. L'apparente sicurezza cardiovascolare di questo farmaco rispetto ad altri antipsicotici atipici potrebbe essere, se confermata, un vantaggio nelle scelte terapeutiche che riguardano questi pazienti.

In conclusione, sulla base dei risultati di questo breve studio clinico, l'aggiunta di lurasidone vs placebo al litio o al valproato in pazienti con disturbo bipolare non comporta significativi benefici terapeutici aggiuntivi se non di minore importanza. Gli effetti sono risultati essere maggiormente positivi nei pazienti adeguatamente trattati con litio o valproato prima dell'arruolamento

Parole chiave

Disturbo bipolare, depressione bipolare, litio, lurasidone, valproato.

Conflitti d'interesse

Questo studio è stato sponsorizzato da Sunovion Pharmaceuticals Inc. Alcuni autori, dipendenti della Sunovion Pharmaceuticals hanno progettato lo studio, supervisionato la raccolta dei dati, ed eseguito l'analisi dei dati.

Riferimento bibliografico

Suppes T, Kroger H, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: A placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts. J Psychiatr Res. 2016 Jul;78:86-93. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.012.

Resistenza a pirazinamide e fluorochinoloni del Mycobacterium tuberculosis isolato da popolazioni: risultati di un progetto di monitoraggio effettuato in diversi Paesi

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La tubercolosi è, insieme all'HIV, la causa più frequente di morte dovuta ad agenti infettivi. Nonostante l'incidenza della patologia sia leggermente diminuita nell'ultima decade, il numero di pazienti affetti da tubercolosi è alto e sono numerosi gli ostacoli che diminuiscono l'efficacia della prevenzione e del trattamento. Tra questi, l'inadeguata identificazione di pazienti con infezione tubercolare latente ad alto rischio per lo sviluppo della malattia, la lentezza nella diagnosi, il trattamento inappropriato di chi viene a contatto con i pazienti, la lunga durata del trattamento, la contemporanea infezione di HIV e la diffusione su base mondiale dei ceppi di resistenti agli agenti antitubercolari maggiormente efficaci.

È stato proposto l'utilizzo dei fluorochinoloni di quarta generazione (ad esempio, moxiflossacina e gatiflossacina) per un trattamento di 4 mesi del paziente affetto da tubercolosi, ma 3 studi hanno dimostrato che questo protocollo è meno efficace di quello standard (6 mesi di trattamento).

L'uso di pirazinamide in associazione con un fluorochinolone di quarta generazione è considerato essenziale nel trattamento di pazienti affetti da Mycobacterium tuberculosis multiresistenti (*multi-drug resistant*) o per effettuare un trattamento senza rifampicina (*rifampicin-sparing regimens*). Nel caso in cui il Mycobacterium tuberculosis sia resistente a pirazinamide o al fluorochinolone non solo il trattamento è meno efficace ma rischia di favorire lo sviluppo di resistenza anche nei confronti dell'altro farmaco. È quindi opportuno utilizzare il trattamento pirazinamide/fluorochinolone solo in una popolazione con una bassissima frequenza di resistenza ad entrambi i farmaci.

Scopo dello studio è stato quello di investigare i livelli di resistenza a pirazinamide, oflossacina, levoflossacina, moxiflossacina e gatiflossacina in pazienti con tubercolosi in Paesi con un'alta frequenza di tubercolosi e Mycobacterium tuberculosis multiresistente.

Lo studio ha considerato Mycobacterium tuberculosis isolati da pazienti affetti da tubercolosi polmonare arruolati in tre Paesi (Azerbaijan nel 2013, Bangladesh nel 2011 e Pakistan nel 2013), and 3 regioni (Minsk in Bielorussia nel 2010 e Gauteng e KwaZulu Natal in Sudafrica nel 2014). In queste zone del mondo l'incidenza di tubercolosi è compresa tra 58 e 834 casi per 100000 abitanti e la resistenza alla rifampicina è compresa tra il 4,9% e il 49,1%.

Il Mycobacterium tuberculosis è stato isolato dallo sputo dei pazienti e testato in laboratori sovranazionali di riferimento per la resistenza a pirazinamide, oflossacina, levoflossacina, moxiflossacina e gatiflossacina. La resistenza alla pirazinamide è stata studiata tramite il sequenziamento del gene *pncA* (Rv2043c) e del suo promotore. Se sono state osservate mutazioni non descritte prima e, dunque, per le quali non era noto l'effetto sulla sensibilità alla pirazinamide, la resistenza al trattamento è stata valutata fenotipicamente utilizzando una concentrazione di pirazinamide uguale a 100 microgrammi/ml. La resistenza a oflossacina e moxiflossacina è stata valutata solo tramite valutazione del fenotipo utilizzando rispettivamente una concentrazione di 2 e 0,5 microgrammi/ml. I ceppi resistenti a oflossacina e moxiflossacina sono stati testati per la resistenza levoflossacina (1,5 microgrammi/ml), moxiflossacina (2 microgrammi/ml) e gatiflossacina (2 microgrammi/ml).

Non è stato possibile ricoltivare tutti i ceppi originariamente isolati con una percentuale di fallimento compresa tra il 5% e il 29% nei micobatteri provenienti dai diversi Paesi.

Quattromilanovecentosettandue pazienti sono stati valutati per la resistenza alla pirazinamide che è risultata compresa tra il 3 e il 42% nei diversi paesi. Le frequenze più basse di resistenza

sono state osservate in Bangladesh, Pakistan e Sudafrica. I livelli di resistenza alla pirazinamide non sono risultati statisticamente diversi rispetto ai livelli di resistenza alla rifampicina in tutti i Paesi tranne il Pakistan dove la resistenza alla pirazinamide è risultata inferiore a quella alla rifampicina. La proporzione di resistenza alla pirazinamide è risultata significativamente più alta nei pazienti resistenti alla rifampicina e nei pazienti precedentemente trattati per tubercolosi.

Cinquemilaquindici pazienti sono stati valutati per la resistenza ai fluorochinoloni che è risultata compresa tra il 3 e il 42% nei diversi paesi. All'interno di ciascun Paese la percentuale di resistenza a oflossacina, levoflossacina e moxiflossacina (testata a 0,5 microgrammi/ml) è risultata simile. Nei diversi Paesi, la resistenza per oflossacina è risultata compresa tra 1% e il 16,6%, quella per levoflossacina è risultata compresa tra 0,5% e il 12,4% e quella per moxiflossacina (0,5 microgrammi/ml) è risultata compresa tra 0,9% e il 14,6%. Al contrario la resistenza a moxiflossacina testata a 2 microgrammi/ml è risultata compresa tra 0,0% e 5,1% e quella per gatiflossacina è risultata compresa tra 0,0% e 2,5%. Dunque, la frequenza di resistenza ad entrambi i farmaci è risultata più bassa e meno variabile tra Paese e Paese. È però preoccupante notare che la percentuale di ceppi resistenti ai fluorochinoloni di vecchia generazione in Pakistan e in Bangladesh è più alta di quella alla rifampicina. Questo probabilmente deriva dal largo uso dei fluorochinoloni in Asia, non solo nel trattamento della tubercolosi ma anche in altre patologie quali, ad esempio, la polmonite.

La proporzione di nuovi casi di resistenza ai fluorochinoloni è risultata significativamente più bassa che quella alla rifampicina in tutti i Paesi tranne Bangladesh e Pakistan. In tutti i Paesi è stata trovata una frequenza di resistenza alla oflossacina più alta nei pazienti resistenti alla rifampicina, mentre non è stata trovata associazione tra resistenza a rifampicina e resistenza agli altri fluorochinoloni. Infine, la frequenza di resistenza è stata più alta nei pazienti in trattamento che nelle nuove diagnosi.

Per 282 ceppi dei 303 resistenti a oflossacina è stato possibile verificare la cross-resistenza agli altri fluorochinoloni. L'87% di questi era cross-resistente a levoflossacina e 72% a moxiflossacina testata a 0,5 microgrammi/ml. Ma quando la moxiflossacina è stata testata a 2 microgrammi/ml la cross resistenza è stata osservata solo nel 7% dei ceppi. Inoltre, esiste una minima cross-resistenza tra oflossacina e moxiflossacina (2%).

Secondo gli autori questo studio porta ad una serie di conclusioni interessanti:

- 1) Dal momento che la frequenza di resistenza alla rifampicina è simile a quella alla pirazinamide, non ci si può aspettare che un trattamento che include pirazinamide sia più efficace di quello che include rifampicina;
- 2) Per questo motivo è importante disporre di tecniche molecolari capaci di identificare velocemente chi non è sensibile alla pirazinamide
- 3) Nonostante una certa sovrapposizione delle resistenze a rifampicina e pirazinamide, in alcuni pazienti resistenti alla rifampicina (19%-63% nei diversi Paesi), il trattamento con pirazinamide è efficace
- 4) La resistenza ai fluorochinoloni di quarta generazione è estremamente bassa in tutti i Paesi. Ciò conferma le linee guide che prevedono l'utilizzo di questi fluorochinoloni nel trattamento delle tubercolosi resistenti agli altri antitubercolari. Esiste, però, il problema di stabilire qual è la concentrazione giusta a cui testare i fluorochinoloni (ad esempio, la moxiflossacina)

Lo studio ha due limiti. Il primo è relativo alla natura retrospettiva e al fatto che è stato impostato per studiare la percentuale di ceppi multiresistenti e non la resistenza ai fluorochinoloni o alla pirazinamide. Inoltre, l'impossibilità di testare il 29% dei ceppi proveniente dal Bangladesh ha ulteriormente diminuito la potenza statistica dello studio. La seconda limitazione è relativa ai test di laboratorio fenotipici. In particolare, il basso livello di resistenza a moxiflossacina e gatiflossacina potrebbe essere imputato all'utilizzo, in vitro, di una concentrazione troppo alta. Il problema con la pirazinamide è stato ridotto dall'utilizzo del test genetico che si stima identifichi l'85-90% delle resistenze.

In conclusione, la presenza di resistenza alla rifampicina (identificabile attraverso tecniche molecolari) indica la possibilità di una simultanea resistenza alla pirazinamide e ai fluorochinoloni di vecchia generazione e, dunque, suggerisce di testare precocemente la

resistenza a questi farmaci. D'altra parte, la frequenza di resistenza ai fluorochinoloni di quarta generazione sembra essere ancora molto bassa.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse. Lo studio è stato finanziato dalla Fondazione Bill & Melinda Gates, l'Agenzia degli Stati Uniti per lo sviluppo internazionale, l'Alleanza globale per lo sviluppo di farmaci contro la tubercolosi.

Parole chiave: Mycobacterium tuberculosis, pirazinamide, fluorochinoloni

Riferimenti bibliografici

Zignol M et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis. Pubblicato online Luglio 7, 2016.

Farmaci e malattia di Alzheimer: studio di coorte finlandese MEDALZ (Medication and Alzheimer's disease)

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune di demenza. Nel 2010 è stato stimato che 35,6 milioni di persone erano affette da demenza e sembra che tale numero sia destinato a raddoppiarsi per il 2030 con delle gravi ripercussioni sui diversi sistemi sanitari nazionali; ciò soprattutto perché l'armamentario terapeutico oggi disponibile offre solo strategie terapeutiche sintomatiche della demenza, quali farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi e la memantina; oltre a queste terapie, nel paziente affetto da demenza si può ricorrere all'utilizzo di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, quali antipsicotici ed antidepressivi per il controllo dei sintomi psicotici e comportamentali spesso associati a tale patologia neurodegenerativa. Il problema che spesso è stato affrontato dalla comunità scientifica sta nel fatto che le evidenze cliniche di cui oggi si dispone, relative all'efficacia e sicurezza di tali strategie terapeutiche, vengono fuori da trial clinici controllati (RCT), che per natura sono caratterizzati da limiti metodologici difficilmente superabili; in particolare, gli RCT coinvolgono popolazioni altamente selezionate, escludendo, dunque, pazienti con comorbidità e poli-trattati farmacologicamente, caratteristiche, queste, che al contrario si riscontrano molto frequentemente nel paziente affetto da demenza; inoltre, il breve periodo di follow-up degli RCT poco rispecchia la cronicità di tali trattamenti farmacologici e, infine, la dimensione campionaria, rispetto alle cifre sopra riportate, sarà sempre poco rappresentativa della realtà. Tali problematiche sono state spesso oggetto di dibattito per il fatto che i pazienti con demenza rappresentano una sottopopolazione molto vulnerabile, anziana, più soggetta al fenomeno delle interazioni farmacologiche e all'insorgenza di reazioni avverse da farmaci (ADR). Pertanto, in tale popolazione l'utilizzo appropriato dei farmaci e la riduzione del rischio di ADR rappresentano oggi delle strategie fondamentali sia per migliorare la qualità di vita di tali pazienti sia per ridurre i costi di gestione degli stessi.

In tale contesto è stato condotto uno studio osservazionale basato su registro, Medicine use and Alzheimer's disease (MEDALZ) al fine di valutare in soggetti affetti da demenza di Alzheimer eventuali cambiamenti in termini di utilizzo dei farmaci e dei servizi assistenziali nonché la sicurezza e la reale efficacia delle terapie farmacologiche.

Medalz, svolto a livello nazionale, si basa sui dati finlandesi relativi al consumo di farmaci incrociati con quelli provenienti dai registri di assistenza sanitaria comprendenti i soggetti con diagnosi di malattia di Alzheimer posta in Finlandia tra il 2005 e il 2011. La coorte di 70.719 pazienti è stata selezionata dal registro di rimborso speciale dell'Istituto finlandese di previdenza sociale (SII), escludendo i soggetti con diagnosi di demenza associata al morbo di Parkinson. Le linee guida Finlandesi raccomandano l'uso di farmaci per la demenza salvo in soggetti con specifiche controindicazioni, quali ulcera gastrica, interventi chirurgici a livello

intestinale da meno di 6 mesi, asma grave o broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO). Il rimborso è previsto solo per i soggetti con diagnosi clinica di AD in base ai criteri clinici e diagnostici del NINCS-ADRDA* e del DSM-IV[§]. Tutte le informazioni anamnestiche del paziente e degli affini, così come tutti i dati clinici e diagnostici vengono esaminati dal SII dove medici specialisti valutano sistematicamente le evidenze diagnostiche di ogni singolo paziente con AD e, se del caso, confermano che tutti i criteri siano soddisfatti. A questo punto, tutti i casi di AD della coorte vengono poi verificati mediante indagini mediche strumentali (TAC, NMR) al fine di escludere diagnosi diverse o per confermare quelle poste dagli specialisti. In Finlandia i dati di utilizzo dei farmaci e dei servizi assistenziali sono sistematicamente raccolti e il sistema sanitario nazionale garantisce la copertura assistenziale a tutti i cittadini residenti a prescindere dal loro stato socio-economico. La coorte MEDALZ raccoglie i dati socio-economici dei pazienti dal 1972 al 2012, quelli relativi alle cause di morte dal 2005 al 2012 (ottenuti dall'Istituto Statistico Nazionale finlandese), di prescrizione (1972-2012), di rimborso (1972-2012) e di dimissione ospedaliera (1972-2012). Inoltre, i dati relativi alla degenza a lungo termine sono forniti dal SII (1972-2012). Per tale studio sono stati estratti i dati anamnestici dei pazienti dal registro di dimissione ospedaliera e quelli relativi ai costi cumulativi di degenza ospedaliera e di prescrizione farmaceutica. I dati di prescrizione sono stati poi convertiti in tempo di utilizzo dei farmaci, ovvero per quanto tempo ogni paziente ha utilizzato ciascun farmaco, utilizzando il metodo PRE2DUP. Tale metodo si basa su un processo decisionale che tiene conto cronologicamente per ogni paziente dell'acquisto dei farmaci per ciascun codice ATC**; il metodo, dunque, ricostruisce il periodo di esposizione e stima la dose utilizzata del farmaco durante lo stesso considerando la quantità acquistata in dosi definite giornaliere. Il metodo PRE2DUP tiene conto della scorta dei farmaci e dell'acquisto personale, ovvero della regolarità dell'acquisto, nonché delle ospedalizzazioni e delle degenze in strutture a lungo termine quando il farmaco non è presente nel registro di prescrizione. Attualmente, il follow-up dei dati della coorte MEDALZ è aggiornato al 31/12/2012 e la durata media dello stesso, dalla diagnosi di AD, è di 3,1 anni. Durante il follow-up il 36,8% dei soggetti è deceduto. L'età media alla diagnosi è risultata di 80,05 anni (IC 95% 80,00-80,11 anni, range 34,5-104,6 anni) con una prevalenza del sesso femminile (il 65,2% della coorte). Il numero di casi di AD ha mostrato un incremento annuale (8547 nel 2005 e 12222 nel 2011). Circa la metà della coorte è risultata affetta da patologie cardiovascolari, l'86,1% ha, infatti, acquistato farmaci appartenenti all'ATC C prima del follow-up. Storia di disturbi mentali e comportamentali è risultata relativamente comune con il 23,1% della coorte ospedalizzato per tali patologie prima della diagnosi di AD; inoltre, circa un decimo della coorte è stata trattata farmacologicamente per diabete e asma/BPCO ed ospedalizzata per tali patologie. Nel periodo compreso tra il 1995 e il 2012 la spesa farmaceutica rimborsata è stata pari a 18,3 milioni convertita in 3,9 milioni di periodi di utilizzo per una durata totale di 4,2 milioni di anni. In totale, il 17% dei soggetti ha utilizzato farmaci antipsicotici, il 32,5% antidepressivi e il 44,4% benzodiazepine prima della diagnosi di AD.

Ad oggi, dall'analisi della coorte MEDALZ, confrontata con una popolazione di dimensioni e con caratteristiche sovrapponibili (a eccezione della diagnosi di demenza), è emerso che il 53% dei soggetti ha utilizzato farmaci psicotropi ad un anno dalla diagnosi di AD contro il 33% di quelli non affetti da demenza. Similmente, rispetto ai soggetti senza AD, l'uso di benzodiazepine e farmaci simili è risultato più frequente già un anno prima della diagnosi di AD con un picco a sei mesi dalla stessa. Inoltre, l'uso di farmaci antidepressivi è risultato frequente già 9 anni prima della diagnosi di AD rispetto ai soggetti non affetti da demenza con un picco, anche in questo caso, a sei mesi dalla diagnosi.

L'analisi del profilo di tollerabilità di tali farmaci e di quelli più frequentemente utilizzati è ancora in corso, in particolare, l'analisi focalizzerà l'attenzione su l'eventuale correlazione tra i farmaci più utilizzati dalla coorte e il rischio di decesso, frattura all'anca, polmonite e trauma cranico. Come tutti gli studi osservazionali basati su registro, anche in questo caso il limite principale è rappresentato dalla mancanza di informazioni relativi ad alcuni fattori di confondimento, quali l'abitudine al fumo e/o al consumo di alcolici, o anche la composizione della massa corporea dei soggetti partecipanti.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano che non ci sono conflitti d'interesse.

Parola chiave:

studio di coorte, malattia di Alzheimer

Riferimento bibliografico:

Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, Lavikainen P, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. Cohort profile: the Finnish Medication and Alzheimer's disease (MEDALZ) study. *BMJ Open*. 2016 Jul 13;6(7):e012100. doi:10.1136/bmjopen-2016-012100.

Note

*NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e dall'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA).

§DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

**ATC sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico dei farmaci

Confronto del profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci antidiabete in pazienti con diabete di tipo 2: risultati di una meta-analisi network

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una patologia molto diffusa che causa molteplici disabilità (cecità, amputazione degli arti, insufficienza renale ed eventi cardiovascolari) e, pertanto, l'approccio terapeutico migliore è rappresentato da modificazioni dello stile di vita e dall'impiego di farmaci ipoglicemizzanti al fine di prevenire e ritardare le complicanze ad esso associate. Numerose sono le classi di farmaci ad oggi disponibili [metformina (MET), insuline, sulfaniluree (SU), tiazolidinedioni (TDZ), inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (iDPP-4), inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio di tipo 2 (iSGLT-2), agonisti del recettore del *glucagon-like peptide 1* (aGLP-1), meglitinidi e inibitori dell'alfa-glucosidasi], anche se la gran parte delle linee guida suggeriscono la metformina come farmaco di prima linea e, se il controllo glicemico non viene ottenuto, l'aggiunta di un secondo antidiabete, frequentemente le sulfaniluree e ancora, se il controllo non persiste nel tempo, l'aggiunta di un terzo. Tuttavia, nonostante l'ampio utilizzo di questi farmaci, il confronto degli effetti delle varie strategie terapeutiche sugli esiti clinici, soprattutto sugli eventi cardiovascolari e sulla mortalità, è ancora incerto. Evidenze emergenti suggeriscono percentuali più basse di morte per cause cardiovascolari, di infarto del miocardio e ictus non fatali in pazienti ad alto rischio trattati con gli iSGLT-2 e con gli aGLP-1, in aggiunta alla terapia standard. Studi clinici testa a testa e meta-analisi standard ad oggi effettuati non permettono un confronto contemporaneo tra tutti i trattamenti possibili, impedendo così una valutazione dei benefici e dei rischi a lungo termine.

Alla luce di ciò, è stata condotta una revisione sistematica e una meta-analisi *network* di studi clinici per confrontare e classificare le strategie terapeutiche per il trattamento del diabete di tipo 2.

La meta-analisi *network* ("a rete") è stata condotta selezionando, mediante una revisione sistematica, da *Cochrane Library Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE e EMBASE, studi clinici randomizzati pubblicamente disponibili dal 21 Marzo 2016 e riguardanti il confronto tra due classi di ipoglicemizzanti per il trattamento del diabete di tipo 2. I criteri di inclusione prevedevano studi clinici randomizzati a gruppi paralleli in cui la durata del trattamento non era stata inferiore alle 24 settimane e le cui classi di farmaci a confronto erano: MET, SU, TDZ, iDPP-4, iSGLT-2, aGLP-1, insulina basale, meglitinide e inibitore dell'alfa-glucosidasi. Sono stati, inoltre, inclusi gli studi in cui il regime insulinico (bolo al basale e prandiale) è stato confrontato con le classi di farmaci di interesse o con placebo o con terapia standard. Gli studi

sono stati considerati nell'ambito di *network* analitici separati a seconda se i farmaci erano assunti in monoterapia, in aggiunta alla metformina (duplice terapia) o in aggiunta all'associazione metformina + sulfanilurea (triplice terapia), scelte a priori come terapia al basale. Gli studi che hanno valutato trattamenti non più disponibili o ritirati dal commercio (es. fenformina e troglitazone) o condotti su bambini (di età < 18 anni) e donne in gravidanza sono stati esclusi dall'analisi. Due autori hanno selezionato gli studi in maniera indipendente e l'eleggibilità degli stessi, nonché l'estrapolazione dei dati, è stata controllata da un terzo autore.

L'obiettivo primario di efficacia dell'analisi ha riguardato l'associazione tra la terapia farmacologica e la mortalità per cause cardiovascolari; quelli secondari la mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio, ictus, livelli di emoglobina glicata (HbA1c) e fallimento terapeutico (mancanza di efficacia o necessità di un trattamento di supporto). Gli obiettivi secondari di sicurezza hanno incluso gli eventi avversi gravi, l'ipoglicemia e il peso corporeo.

Le caratteristiche degli studi e dei pazienti inclusi in tali studi sono state valutate al fine di definire se vi fosse un'adeguata similarità tra gli studi per poter condurre una meta-analisi *network*. L'associazione tra le terapie e gli esiti è stata stimata misurando la differenza media standardizzata (SMD) per i livelli di HbA1c e per il peso corporeo, mentre gli *odds ratio* (OR) per la mortalità cardiovascolare e da tutte le cause, infarto del miocardio, ictus, eventi avversi gravi, fallimento terapeutico e ipoglicemia, con un intervallo di confidenza del 95%. In generale, un valore di SMD di 0,2 è stato considerato piccolo, 0,5 medio e 0,8 ampio. Per il confronto delle strategie terapeutiche disponibili nell'ambito di un singolo schema analitico, ci si è avvalsi del metodo "frequentist" per le meta-analisi *network*. Gli OR sono stati, inoltre, correlati dal valore della differenza di rischio assoluto (RD). La meta-analisi *network* è stata eseguita con il programma STATA versione 13. L'eterogeneità degli studi è stata stimata confrontando la grandezza della varianza dell'eterogeneità comune per il *network* (tau [τ]) con la distribuzione empirica delle varianze di eterogeneità, in cui i valori di τ erano considerati ragionevoli se compresi tra 0,1 e 0,5, abbastanza alti tra 0,5 e 1,0 e se > 1,0 indicanti una eterogeneità estrema. Potenziali fattori di discrepanza (o incoerenza/inconsistenza) sono stati valutati confrontando gli effetti del trattamento stimato negli studi testa a testa con corrispondenti stime di trattamento derivate da un sistema a *loop* (ansa) di forma triangolare o quadrata. Un fattore di incongruenza derivato era la differenza tra gli OR o SMD ottenute da evidenze dirette e indirette.

Dopo aver analizzato, dal 21 Marzo 2016, 9819 citazioni, sono stati selezionati per la revisione 301 studi clinici randomizzati per un totale di 118.094 pazienti. In 177 studi (56598 pazienti), i farmaci sono stati assunti in monoterapia; in 109 studi (53030 pazienti) i farmaci erano dati in aggiunta alla metformina e in 29 studi (10598 pazienti) i farmaci erano aggiunti alla metformina + sulfanilurea. Il numero di pazienti allocati in ciascun braccio di trattamento nei vari studi variava da 8 a 1562 (mediana 104 adulti, *range* interquartile: 46-190).

Alla randomizzazione, i livelli medi di HbA1c erano di 8,2% (SD 1,1%) negli studi in monoterapia, 8,2% (SD 0,6%) negli studi con duplice terapia e 8,4% (SD 0,6%) negli studi con triplice terapia. La durata media del diabete dalla diagnosi era di 5,7 anni (*range* interquartile 3,3-7,0). La durata media del follow-up variava tra le 24 settimane e 76,8 mesi (mediana 6 mesi, *range* interquartile 5,5-12 mesi). La metodica scelta (meta-analisi *network*) è stata ritenuta opportuna poiché gli studi clinici sono risultati sufficientemente simili in termini di età, genere, livelli di HbA1c, peso corporeo e durata del diabete dalla diagnosi, anche se le nuove classi di farmaci (inibitori della DPP-4, inibitori della SGLT-2 e agonisti del recettore del GLP-1) sono stati valutati negli studi pubblicati più di recente.

Nel complesso, il rischio di *bias* era alto o poco chiaro per la generazione di sequenza casuale in 208 studi (69,1%); per il mascheramento dell'assegnazione al trattamento in 232 studi (77,1%); per il mascheramento dei partecipanti, degli investigatori o di entrambi in 96 studi (31,9%); per il mascheramento nella valutazione dei risultati in 281 studi (93,4%); per la completezza nella segnalazione degli esiti in 179 studi (59,5%); e per la segnalazione selettiva dei risultati in 172 studi (57,5%). Il promotore della sperimentazione è stato coinvolto nell'*authorship*, nella gestione dei dati o in entrambi in 190 studi (63,1%).

Sono state osservate incoerenze tra le evidenze dirette e indirette in alcuni confronti tra farmaci nella duplice terapia (per fallimento terapeutico, ipoglicemia e peso corporeo) e nella

triplice terapia (livello di HbA1c e ipoglicemia). Non è stata identificata una generale discrepanza, anche se gli intervalli di confidenza erano spesso ampi e, quindi, non è stato possibile trarre conclusioni robuste in tal senso. Bassi livelli di eterogeneità sono risultati in tutti i *network*, ad eccezione dei livelli di HbA1c nella duplice terapia, in cui l'eterogeneità era abbastanza alta ($\tau=0,5-1,0$).

Farmaci antidiabete in monoterapia

Nei 25 studi relativi a 14.477 adulti che hanno valutato l'*outcome* primario, si sono verificati 67 eventi durante i 197.763 mesi-paziente di follow-up. Non vi sono state differenze significative per l'associazione farmaco antidiabete e l'*odds* della mortalità cardiovascolare. Non vi erano dati relativi all'insulina basale e agli aGLP-1 e la classificazione delle varie classi di farmaci per la mortalità cardiovascolare è risultata imprecisa. Inoltre, tutte le monoterapie presentavano associazioni comparative incerte per gli *outcome* secondari. Tutte le classi di farmaci erano associate a più bassi livelli di HbA1c rispetto al placebo (SMDs $-0,66$ [95%CI, $-0,88$ a $-0,44$] per l'inibitore dell'alfa-glucosidasi a $-1,11$ [95% CI, $-1,44$ a $-0,77$] per le meglitinidi). In confronto alla MET, la monoterapia con SU (SMD, $0,18$ [95%CI, $0,10$ to $0,34$]), TDZ (SMD, $0,16$ [95%CI, $0,00$ to $0,31$]), iDPP-4 (SMD, $0,33$ [95% CI, $0,13$ a $0,52$]), e inibitore dell'alfa-glucosidasi (SMD, $0,35$ [95% CI, $0,12$ a $0,58$]) era associata a più alti valori di HbA1c, mentre gli iSGLT-2 (SMD, $0,18$ [95% CI, $-0,15$ a $0,51$]), l'insulina basale (SMD, $0,13$ [95% CI, $-0,24$ a $0,51$]), gli aGLP-1 (SMD, $-0,04$ [95%CI, $-0,31$ a $0,23$]) e le meglitinidi (SMD, $-0,09$ [95%CI, $-0,42$ a $0,24$]) non hanno mostrato alcuna differenza.

Il placebo era associato a valori più alti di *odds* per fallimento terapeutico (OR vs metformina, $3,83$ [95% CI, $2,88$ to $5,10$]; RD, 11% [95% CI, 8% to 14%]), mentre gli iDPP-4 (OR, $1,53$ [95% CI, $1,16$ a $2,01$]; RD, 3% [95% CI, 1% a 6%]) e le meglitinidi (OR, $2,58$ [$1,43$ a $4,66$]; RD, 5% [1% a 9%]) presentavano *odds* più alti per fallimento rispetto alla MET. Il trattamento con gli iSGLT-2 presentava il valore più basso (OR vs metformina, $0,47$ [95% CI, $0,31$ a $0,71$]; RD, $-0,3\%$ [95% CI, -4% a 3%]).

L'insulina basale (OR, $17,9$ [95%CI, $1,97$ a 162]; RD, 10% [95% CI, $0,08\%$ a 20%]) o la SU (OR, $3,13$ [95% CI, $2,39$ a $4,12$]; RD, 10% [95% CI, 7% a 13%]) sono risultati i farmaci peggiori per l'associazione con ipoglicemia, mentre il placebo (OR, $0,58$ [95%CI, $0,40$ a $0,83$]; RD, -3% [95%CI, -5% a $-0,2\%$]), TDZ (OR, $0,67$ [95%CI, $0,50$ a $0,88$]; RD, -4% [95% CI, -7% a -1%]), e gli iDPP-4 (OR, $0,69$ [95%CI, $0,50$ a $0,94$];RD, -1% [95%CI, -4% a 1%]) hanno mostrato un minor rischio rispetto alla metformina. Inoltre, in confronto alla metformina, gli aGLP-1 erano associati ad un più basso peso corporeo (SMD, $-0,28$ [95% CI, $-0,52$ a $-0,04$]), mentre SU (SMD, $0,19$ [95%CI, $0,04$ a $0,33$]) e TDZ (SMD, $0,24$ [95%CI, $0,04$ a $0,43$]) ad un più alto peso.

Farmaci antidiabete in associazione a metformina (duplice terapia)

Nei 26 studi condotti su 20.690 adulti che hanno valutato l'*outcome* primario, si sono verificati 45 morti per cause cardiovascolari durante i 286.157 mesi-paziente di terapia. Non vi sono state differenze significative per l'associazione farmaco antidiabete e l'*odds* della mortalità cardiovascolare. Non vi erano dati relativi all'insulina basale e agli inibitori dell'alfa glucosidasi e la classificazione delle varie classi di farmaci per la mortalità cardiovascolare è risultata imprecisa. Inoltre, non sono state osservate differenze significative per tutte le classi di farmaci+metformina in merito a mortalità da tutte le cause, eventi avversi gravi, infarto del miocardio o icuts, ad eccezione di un *odds* più basso per l'ictus in associazione a MET+iDPP-4 vs MET+SU (OR, $0,47$ [95% CI, $0,23$ a $0,95$]; RD, $-0,2\%$ [95% CI, $-0,4\%$ a $-0,04\%$]). In termini di efficacia, tutte le classi di farmaci in duplice terapia hanno abbassato i livelli di HbA1c in maniera simile, sebbene vi sia stata una eterogeneità statistica molto alta. Evidenze dirette e indirette hanno indicato risultati simili, tranne che per il confronto tra SU e placebo in aggiunta alla metformina. Rispetto all'associazione MET+SU, la combinazione MET+iSGLT-2 è stata la causa meno frequente di inefficacia terapeutica (OR, $0,68$ [95% CI, $0,48$ a $0,96$]; RD, -3% [95% CI, -6% a $-0,8\%$]), mentre la causa più frequente è stata rappresentata dalle due associazioni di metformina con l'inibitore dell'alfa-glucosidasi (OR, $12,4$ [95% CI, $1,84$ a $83,3$]; RD, 9% [95% CI, 1% a 17%]) e con gli iDPP-4 (OR, $1,37$ [95% CI, $1,07$ a $1,76$]; RD, 1% [95% CI, -1% a 3%]). Tutte le classi hanno, inoltre, mostrato episodi meno frequenti di

ipoglicemia rispetto a MET+SU, con *odds* medi variabili tra 0,56 (95% CI, 0,32 to 0,98; RD, -4% [95% CI, -12% a 5%]) per MET+insulina basale a 0,12 (95% CI, 0,08 a 0,18; RD, -22% [95% CI, -27% a -18%]) per MET+iSGLT-2, risultata la migliore opzione per evitare episodi ipoglicemici. L'associazione con SU è stata, inoltre, la peggiore in termini di peso corporeo rispetto ai vantaggi offerti dalla terapia con iDPP-4 (SMD, -0,58 [95%CI, -1,06 a -0,11]), iSGLT-2 (SMD, -0,96 [95%CI, -1,46 a -0,47]) e aGLP-1 (SMD, -1,05 [95% CI, -1,54 a -0,57]).

Farmaci antidiabete in associazione a metformina e sulfanilurea (triplice terapia)

Nei 5 studi che hanno valutato l'*outcome* primario in 3267 adulti, si sono verificati 6 morti per cause cardiovascolari durante i 37.223 mesi-paziente di triplice terapia. Non vi sono state differenze significative per l'associazione farmaco antidiabete e l'*odds* della mortalità cardiovascolare. Non vi erano dati relativi alla metiglinide e agli inibitori dell'alfa glucosidasi e la classificazione delle varie classi di farmaci per la mortalità cardiovascolare è risultata imprecisa. Inoltre, non sono state osservate associazioni significativamente differenti per tutte le classi di farmaci+MET+SU con la mortalità da tutte le cause e eventi avversi gravi, mentre vi erano dati insufficienti per l'infarto del miocardio o ictus per stabilire una conclusione.

Nella triplice associazione, gli inibitori dell'alfa glucosidasi hanno mostrato il peggior profilo nel ridurre i valori di HbA1c, mentre i TDZ o l'insulina basale quello migliore. Infatti, gli inibitori dell'alfa glucosidasi sono risultati inferiori ai TDZ (SMD, 1,42 [95% CI, 0,57 a 2,26]), agli aGLP-1 (SMD, 1,34 [95% CI, 0,37 a 2,32]), e all'insulina basale (SMD, 1,42 [95% CI, 0,44 a 2,39]), in aggiunta a MET+SU. Il fallimento terapeutico si è osservato meno frequentemente con l'associazione MET+SU+insulina basale (vs TDZ: OR, 0,44 [95% CI, 0,20 a 0,99]; RD, -5% [95% CI, -20% to 9%]), mentre più di frequente con MET+SU+iDPP-4 (OR, 2,20 [95% CI, 1,32 a 3,68]; RD, 21% [95% CI, 7% a 35%]). Il rischio di ipoglicemia è risultato, inoltre, molto basso con gli aGLP-1 (OR, 0,60 [95% CI, 0,39 a 0,94]; RD, -10% [95% CI, -18% a 2%]) rispetto ai TDZ, mentre gli iSGLT-2 sono risultati i farmaci migliori nel minimizzare il rischio di aumento del peso corporeo, a differenza dei TDZ e dell'insulina basale. Non solo, ad eccezione dell'insulina, tutte le classi sono risultate migliori dei TDZ in termini di peso corporeo nella triplice terapia (SMDs variabili tra -0,23 [95% CI, -0,46 a -0,00] per gli iDPP-4 e -0,23 [95% CI, -0,39 a -0,06] per gli aGLP-1 a -0,33 [95% CI, -0,59 a -0,07] per gli iSGLT-2).

In conclusione, i risultati della meta-analisi *network* permettono di affermare che non vi sono differenze, in termini di mortalità cardiovascolare o da tutte le cause, tra le varie classi di farmaci antidiabete assunte in mono, duplice e triplice terapia. In confronto alla metformina, le SU, i TDZ, gli iDPP-4 e gli inibitori dell'alfa glucosidasi in monoterapia determinano valori più alti di HbA1c. Inoltre, la SU e l'insulina basale sono associate al più alto rischio di ipoglicemia. Quando aggiunte alla metformina, tutte le classi mostrano un'efficacia simile, anche se gli iSGLT-2 presentano un minor rischio ipoglicemico. Con l'impiego degli aGLP-1, tale rischio ipoglicemico risulta, invece, il più basso, quando somministrati in aggiunta a metformina e SU.

Come sottolineato dagli autori, nell'ambito del trattamento del diabete di tipo 2 in soggetti adulti, non è stata osservata alcuna differenza nell'associazione tra le 9 classi di farmaci antidiabete ad oggi disponibili (da sole o in associazione) e il rischio di mortalità cardiovascolare o da tutte le cause. La metformina ha determinato i valori più bassi di HbA1c in confronto alle altre classi, che sono comunque risultate efficaci quando associate a metformina. Pertanto, questi dati sono in linea con le raccomandazioni di molte società scientifiche, tra cui l'*American Diabetes Association*, secondo cui la metformina da sola può essere considerata la terapia iniziale per il pazienti con diabete di tipo 2 e la scelta di farmaci addizionali dovrebbe essere fatta sulla base di esigenze specifiche per ciascun paziente.

Parole chiave: farmaci antidiabete, mortalità cardiovascolare, diabete mellito di tipo 2, meta-analisi *network*.

Riferimento bibliografico:

Suetonia C. Palmer, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis. JAMA. 2016;316(3):313-324.

Conflitto d'interesse:

Lo studio è stato supportato dalla Royal Society of New Zealand. Vari autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti (grant, fee, ecc.) o di far parte di advisory board di diverse aziende farmaceutiche.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Aumento dell'area luminale minima in seguito ad impianto del dispositivo medico ABSORB con scaffold riassorbibile eluente everolimus o dello stent metallico XIENCE: valutazione in acuto con ecografia intravascolare dallo studio ABSORB II
A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Lo stent con scaffold completamente riassorbibile è un nuovo dispositivo impiegato per trattare stenosi delle arterie coronariche e ridurre potenziali complicazioni a lungo termine tipiche di stent metallici ad eluizione di farmaco. Il dispositivo medico Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA) è costituito da uno scaffold in poli-D,L-lattide (PDLLA), eluente everolimus, che fornisce una struttura temporanea al vaso per almeno 6 mesi e viene completamente riassorbito in circa 3 anni. Il primo studio ABSORB nell'uomo ha dimostrato risultati eccellenti in termini di efficacia con potenziali benefici tardivi quali l'allargamento tardivo del lume vasale e la ripresa vasomotoria. In questo momento la performance in acuto di Absorb eguaglia quella degli stent metallici, ma non sembra essere così efficace nell'aumentare l'area luminale minima vasale (MLA). Nello studio ABSORB, l'imaging con ecografia intravascolare (IVUS) ha evidenziato che, rispetto allo stent metallico, l'impianto Absorb determina un lume maggiormente eccentrico con non omogenea espansione dello scaffold. Inoltre, negli studi ABSORB e SPIRIT è stato rilevato un miglioramento angiografico in acuto ridotto nel diametro luminale post-impianto con Absorb rispetto a quello con Xience. ABSORB II (NCT01425281) è stato il primo studio controllato randomizzato in pazienti con non più di due lesioni *de novo* a livello delle arterie coronarie native, volto a valutare l'efficacia di Absorb rispetto allo stent metallico Xience, l'espansione dello scaffold/stent nella sede pre-intervento di MLA e relativi effetti sulla performance meccanica di questi dispositivi e sulla composizione del tessuto, tramite l'imaging IVUS pre- e post-intervento.

Il presente studio ha avuto lo scopo di valutare nei pazienti di ABSORB II l'aumento in acuto di MLA tramite imaging IVUS in seguito ad impianto di Absorb o di Xience e di identificare la performance meccanica di entrambi i dispositivi.

ABSORB II è uno studio clinico sperimentale controllato randomizzato volto a valutare in diversi Paesi (Francia, Gran Bretagna, Israele, Italia, Paesi Bassi, Svizzera e Thailandia) la sicurezza e l'efficacia di Absorb, dispositivo medico con scaffold riassorbibile eluente everolimus, e di Xience, *stent* metallico eluente everolimus, in 501 pazienti con non più di due lesioni *de novo* a livello delle arterie coronarie native (*Diletti et al., Am Heart J. 2012;164:654-663*). La randomizzazione 2:1 è stata eseguita dopo pre-dilatazione della lesione target. Tutti i pazienti sono stati soggetti ad *imaging* IVUS e istologia virtuale IVUS pre-dilatazione della lesione target e dopo l'impianto del dispositivo o post-dilatazione. Le lesioni sono state trattate con tecniche interventistiche classiche quali la pre-dilatazione con palloncino più corto e con un diametro di 0.05 mm inferiore rispetto alla dimensione del dispositivo medico da impiantare, misurata con angiografia coronarica quantitativa (QCA). Il dispositivo medico Absorb è costituito da uno *scaffold* amorfo semicristallino di PDLLA, con spessore di 150 µm, che contiene e controlla il rilascio di everolimus. Lo *stent* Xience è un dispositivo a rilascio di

everolimus, costituito da diversi anelli a serpentina di una lega di cromo-cobalto, ramificati fra loro a formare un unico pezzo di spessore pari a 90 µm. Tutti i pazienti arruolati nello studio ABSORB II sono stati trattati con dispositivi da 3.5 mm, 3.0 mm o 2.5 mm quando il diametro massimo luminale prossimale e distale era compreso, rispettivamente, nei seguenti intervalli 3.0-3.8 mm, 3.3-2.5 mm o 3.0-2.25 mm. Per misurare l'efficacia in acuto dei due dispositivi a livello della stenosi più grave, la differenza di MLA pre- e post-intervento è stata misurata tramite imaging IVUS ed è stata considerata come aumento in acuto (acute gain, AG) di MLA.

Sono stati arruolati 501 pazienti (con 546 lesioni) nello studio ABSORB II, ma solo 445 soggetti (con 480 lesioni), suddivisi nei due gruppi Absorb con 335 pazienti (364 lesioni) e Xience con 166 pazienti (182 lesioni), sono stati sottoposti ad analisi IVUS pre e post-intervento. Fra i due gruppi di pazienti non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche demografiche, cliniche ed angiografiche pre-intervento. Prima dell'intervento nel gruppo Absorb le aree del vaso e della placca nella zona MLA sono risultate essere significativamente maggiori (Absorb=8.63 mm² vs Xience=9.47 mm², p<0.016), mentre dopo l'intervento l'area luminale nella zona MLA pre-intervento è stata evidenziata più piccola nel gruppo Absorb (Absorb=5.55 mm² vs Xience=6.40 mm², p<0.001). I livelli di scostamento in termini di area e dimensione della placca sono risultati essere inferiori nel gruppo Absorb (Absorb=-1.12 mm² vs Xience=-1.60 mm², p<0.005; Absorb=-22.6% vs Xience=-25.9%, p<0.001). Con *imaging* IVUS è stato misurato più frequentemente un minor AG (più basso terzile) nel gruppo con Absorb (Absorb=3.46 mm² vs Xience=4.27 mm², p<0.001; RR: 3.04 e IC95%: 1.94-4.76). La principale differenza di AG per quanto concerne il diametro luminale minimo (MLD) è stata osservata al momento dell'impianto (Xience=Δ+1.50 mm vs Absorb=Δ+1.23 mm) mentre l'AG è risultato paragonabile dopo la dilatazione fra i due gruppi (Xience=Δ+0.16 mm vs Absorb=Δ+0.16 mm), nonostante che il diametro del palloncino fossimo più piccolo nel gruppo Absorb rispetto al gruppo Xience (p<0.003). Nel modello multivariato i fattori come uso di Absorb, diametro del palloncino o diametro interno del dispositivo, area della placca, area del vaso nella zona MLA ed *remodelling* negativo sono risultati tutti essere significativamente associati ad un più basso AG.

In conclusione, gli autori hanno evidenziato che nella zona MLA, l'AG da prima a dopo l'intervento è risultato significativamente inferiore nei pazienti con Absorb rispetto a quelli con Xience. Per raggiungere valori di AG equivalenti fra i due gruppi, le procedure di impianto di Absorb e le strategie di pre- e post-dilatazione dovrebbero essere eseguite con una tecnica più aggressiva rispetto a quella impiegata nello studio ABSORB II.

Parole chiave: Absorb, *stent*, everolimus

Conflitto d'interesse: Lo studio ABSORB II è stato finanziato da Abbott Vascular. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da Abbott Vascular e/o da altre aziende.

Riferimento bibliografico:

Sotomi Y et al. Acute gain in minimal lumen area following implantation of everolimus-eluting Absorb biodegradable vascular scaffolds or Xience metallic stents: intravascular ultrasound assessment from the ABSORB II trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1216-27.

Usabilità dei ventilatori: una valutazione comparativa di sicurezza d'uso ed esperienza da parte dell'utilizzatore

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'uso dei ventilatori presenta diversi rischi per il paziente, inclusi infezioni, pneumotorace, danno polmonare associato al ventilatore, tossicità dell'ossigeno ma anche errori d'uso legati alla loro progettazione. Il disegno dei ventilatori può infatti influenzare negativamente le loro performance d'uso a causa di una interfaccia poco utilizzabile, modi di interazioni o difficoltà

durante l'installazione dell'equipaggiamento. Test di usabilità dei dispositivi medici sono considerati sempre più importanti, tant'è che l'FDA richiede che i dispositivi medici soddisfino dei requisiti minimi di sicurezza d'uso prima di procedere con l'autorizzazione. Tuttavia, i test condotti dai produttori sono spesso confidenziali, di natura qualitativa, e non hanno lo scopo di raggiungere una significatività statistica per la validazione del disegno del prodotto. Pertanto, risulta difficile effettuare una valutazione comparativa di questi studi.

Scopo di questo studio è fornire un'evidenza empirica delle differenze in termini di sicurezza d'uso e di esperienza dell'utilizzatore di 4 ventilatori sul mercato nord-americano: Hamilton G5 (Hamilton Medical AG; Bonaduz, Svizzera), Covidien Puritan Bennett 980 (Covidien LP; Mansfield, MA, USA), Maquet SERVO-U (Maquet Critical Care AB; Solna, Svezia), e Draeger Evita Infinity V500 (Draeger Medical GmbH; Lübeck, Germania).

Hanno partecipato un totale di 18 terapisti respiratori per lo studio pilota, e di 48 per lo studio completo (la numerosità campionaria è stata calcolata per ottenere l'80% della potenza ed un livello di significatività del 5% per confrontare la sicurezza, l'usabilità del sistema ed il carico di lavoro richiesto) di 3 ospedali nel North Carolina (Duke Health, WakeMed Health & Hospitals, and UNC Health Care) appartenenti al Clinical Skills and Patient Simulation Center (CSPSC), University of North Carolina School of Medicine.

Ad ogni partecipante è stato richiesto di completare 7 scenari clinici differenti (1- setup d'urgenza dei parametri del ventilatore ed inizio della ventilazione, regolazione dei limiti di allarme; 2- attivazione della pausa espiratoria/inspiratoria; 3- lettura della frazione respiratoria a distanza, regolazione della frazione respiratoria, visualizzazione dei dati non disponibili di default e aspirazione; 4- test della perdita; 5- passaggio dal controllo pressorio ad una ventilazione intermittente sincronizzata e impostazione dell'avvio; 6- ritorno alla modalità precedente; 7- standby) composti da 16 valutazioni, per ogni ventilatore: Hamilton G5 (G5), Covidien Puritan Bennett 980 (PB980), Maquet SERVO-U (SERVO-U) e Draeger Evita Infinity V500 (V500). L'ordine degli scenari e delle valutazioni è sempre stato mantenuto nello stesso ordine ad eccezione dell'allarme, che è stato random. L'ordine dei ventilatori è stato pienamente controbilanciato per evitare bias dovuti all'ordine. Tutte le valutazioni hanno avuto tempo limite di 10 minuti con un tempo massimo per ventilatore pari a 160 minuti. Per prendere in considerazione problematiche legate alla formazione/informazione da parte del produttore, è stato fornito un corso di formazione esplorativo.

Misure principali sono state: sicurezza d'uso, misurata come percentuale di specifici compiti con errori di uso o difficoltà visibili (use errors/close calls, UE/CCs), usabilità del sistema e carico di lavoro richiesto, valutati con il Post-Study System Usability Questionnaire (PSSUQ) ed il National Aeronautics and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX).

Nove dei 18 confronti post-hoc tra ventilatori sono risultati significativi con una dimensione dell'effetto compresa tra 0.4 e 1.09 (Cohen's d). Si è verificato un numero significativamente minore di UE/CCs con SERVO-U rispetto a G5 ($p=0.044$) e V500 ($p=0.020$). I partecipanti hanno riportato una maggiore usabilità G5 in confronto a PB980 ($p=0.035$) e per SERVO-U in confronto a G5 ($p<0.001$), PB980 ($p<0.001$), and V500 ($p<0.001$). Per quanto riguarda il carico di lavoro richiesto questo è risultato essere inferiore per G5 rispetto a PB980 ($p<0.001$) e per SERVO-U in confronto sia a PB980 ($p<0.001$) che V500 ($p<0.001$). G5 ha ottenuto il punteggio migliore per 2 dei 9 possibili confronti, mentre SERVO-U è risultato migliore in 7 confronti su 9. Tra i fattori che hanno influenzato la performance dei partecipanti e la loro percezione rientrano: la bassa sensibilità del touchscreen del G5 e l'effetto positivo della qualità dell'interfaccia dell'utente di SERVO-U.

Gli autori riportano come limiti dello studio la fedeltà delle condizioni di simulazione e il confronto tra 4 soli ventilatori. Inoltre, sono stati inclusi nello studio solo terapisti respiratori e non infermieri e medici, i quali sono tendenzialmente i principali utilizzatori al di fuori del Nord America. A Questo si aggiunge il criterio di reclutamento che insieme ai dati demografici ha

limitato l'applicabilità dell'analisi di regressione per valutare l'effetto delle variabili demografiche sulle variabili misurate. Infine, dichiarano gli autori la sponsorizzazione dello studio da parte di Maquet Getinge Group, produttore di SERVO-U.

In conclusione, gli autori affermano che lo studio provvede evidenze empiriche su come 4 confrontare 4 ventilatori e l'importanza del disegno e della progettazione della tecnologia medica. I dati ottenuti in questo studio riportano un maggior livello di sicurezza d'uso e di esperienza da parte dell'utilizzatore per SERVO-U, seguito da G5. Queste differenze potrebbero essere attribuite al disegno, alla qualità dei componenti hardware e le aspettative da parte dell'utilizzatore. Infine, questo studio fornisce evidenze di fattibilità per il testing comparativo dell'usabilità di differenti tecnologie per supportare la scelta tra dispositivi esistenti e la progettazione delle generazioni di dispositivi futuri.

Parole chiave: ventilatori, usabilità, dispositivi medici

Conflitto d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Maquet Getinge Group, produttore di SERVO-U

Riferimento bibliografico:

Morita PP. et al., The usability of ventilators: a comparative evaluation of use safety and user experience. Crit Care. 2016 Aug 20;20:263. doi: 10.1186/s13054-016-1431-1.

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)

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.
