



Newsletter numero 237 del 15.07.2018

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

- Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari con una dieta mediterranea integrata con olio extra vergine d'oliva o noci
- Efficacia e sicurezza del dupilumab nel trattamento di pazienti affetti da asma grave glucocorticoide-dipendente
- Un trial come ALIC4E: un disegno "platform-trial", con randomizzazione response-adaptive, in open per valutare gli antivirali nella malattia simil-influenzale
- Effetti renali di Canagliflozin in pazienti con diabete tipo-2: risultato dallo studio clinico randomizzato CANVAS
- Studio randomizzato sull'efficacia della vancomicina associata al trapianto singolo o multiplo di microbiota fecale per il trattamento dell'infezione grave e refrattaria da Clostridium difficile
- Sicurezza cardiovascolare degli agonisti del recettore per il GLP-1 in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare: risultati di una meta-analisi di studi clinici

Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari con una dieta mediterranea integrata con olio extra vergine d'oliva o noci*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

La dieta mediterranea tradizionale è caratterizzata da un'elevata assunzione di olio d'oliva, frutta, noci, verdure e cereali, un consumo moderato di pesce e pollame, un basso apporto di latticini, carni rosse, carni lavorate e dolci e vino con moderazione, consumato con i pasti. Negli studi di coorte osservazionali e in uno studio di prevenzione secondaria (Lyon Diet Heart Study), l'aumento dell'aderenza alla dieta mediterranea è stato costantemente associato a un rischio cardiovascolare più basso.

Una revisione sistematica ha classificato la dieta mediterranea come il modello alimentare più idoneo a fornire protezione contro la malattia coronarica. Piccoli studi clinici hanno scoperto meccanismi biologici plausibili per spiegare gli effetti salutari di questo modello alimentare.

Lo studio randomizzato PREDIMED (Prevenzione con Dieta Mediterranea) del 2013, era stato progettato per testare l'efficacia di due diete mediterranee (una integrata con olio extra vergine di oliva e una con le noci), rispetto a una dieta di controllo (a basso contenuto di grassi), sulla prevenzione cardiovascolare primaria. Nel 2017 gli stessi autori hanno analizzato la distribuzione delle variabili di base dello studio PREDIMED rilevando irregolarità nelle procedure di randomizzazione. Pertanto, il rapporto originale è stato ritirato ed è stato sostituito col presente lavoro.

Lo studio PREDIMED è stato progettato come un trial randomizzato, multicentrico a gruppi paralleli. I partecipanti eleggibili erano uomini (da 55 a 80 anni) o donne (da 60 a 80 anni) senza malattie cardiovascolari all'arruolamento, che presentavano diabete mellito di tipo 2 o almeno 3 dei seguenti principali fattori di rischio: fumo, ipertensione, livelli elevati di colesterolo LDL, bassi livelli di colesterolo HDL, sovrappeso o obesità, o una storia familiare di malattia cardiaca coronarica precoce. Il protocollo specificava che i partecipanti erano da assegnare casualmente, in un rapporto 1: 1: 1, a uno dei tre gruppi di intervento dietetico: una dieta mediterranea integrata con olio extravergine di oliva, una dieta mediterranea integrata con frutta a guscio o una dieta controllata. L'arruolamento è iniziato il 25 giugno 2003 e l'ultimo partecipante è stato reclutato il 30 giugno 2009.

I partecipanti hanno ricevuto sessioni educative trimestrali e, a seconda del gruppo, una fornitura gratuita di olio extravergine di oliva, noci miste o piccoli doni non alimentari. L'endpoint primario era un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari). Dopo un follow-up mediano di 4,8 anni, lo studio è stato interrotto sulla base di un'analisi provvisoria prespecificata. Nel 2013, sono stati riportati i risultati per l'endpoint primario. Successivamente sono state identificate deviazioni del protocollo: 425 partecipanti appartenevano alla famiglia di un altro partecipante precedentemente iscritto. Questi 425 partecipanti non sono stati assegnati in modo casuale, ma sono stati assegnati allo stesso intervento del membro della famiglia che era già iscritto.

A luglio 2017, è stato riscontrato che in 1 degli 11 centri di studio, 467 partecipanti non sono stati assegnati in modo casuale come singoli partecipanti, ma sono stati assegnati in base alla clinica, cioè tutti i partecipanti di ciascuna clinica hanno ricevuto lo stesso intervento (2 cliniche assegnarono una dieta mediterranea con olio extravergine di oliva, 5 assegnarono una dieta mediterranea alle noci e 4 assegnarono una dieta di controllo).

I partecipanti al gruppo assegnato ad una dieta mediterranea con olio extra vergine di oliva hanno ricevuto 1 litro di olio a settimana per casa, con la raccomandazione di consumare almeno 4 cucchiaini al giorno di olio extra vergine di oliva a persona. I partecipanti al gruppo assegnato a una dieta mediterranea con frutta a guscio hanno ricevuto 30 g di frutta secca al giorno per persona (15 g di noci, 7,5 g di nocciole e 7,5 g di mandorle) gratuitamente e quelli del gruppo di controllo hanno ricevuto piccoli regali non alimentari. Non è stata consigliata alcuna restrizione calorica totale, né è stata promossa l'attività fisica.

Per i partecipanti ai due gruppi di dieta mediterranea, i dietisti hanno tenuto sessioni di allenamento dietetico individuale e di gruppo alla visita di base e successivamente ogni trimestre. In ciascuna sessione, i partecipanti hanno compilato un questionario dietetico di 14 item per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea, in modo da fornire ai partecipanti allo studio di questi gruppi una consulenza personalizzata. I punteggi del questionario variavano da

0 a 14, con punteggi inferiori a 10 definiti come bassa aderenza alla dieta mediterranea. I partecipanti al gruppo di controllo hanno anche ricevuto una formazione dietetica alla visita di base e hanno completato il questionario di 14 elementi al basale per valutare la loro aderenza alla dieta mediterranea. Durante i primi 3 anni di studio, hanno ricevuto un volantino che spiegava la dieta a basso contenuto di grassi su base annuale. Tuttavia, la consapevolezza che il programma di visite più infrequente e il supporto meno intenso per il gruppo di controllo potrebbero essere limitazioni dello studio precedente. Successivamente, i partecipanti che sono stati assegnati alla dieta di controllo hanno ricevuto consigli personalizzati e sono stati invitati a partecipare a sessioni di gruppo con la stessa frequenza e intensità dei gruppi di dieta mediterranea, con l'uso di un questionario dietetico a 9 voci. I punteggi variavano da 0 a 9, con punteggi più alti che indicavano maggiore aderenza a una dieta povera di grassi. Un questionario medico generale, un questionario di frequenza alimentare validato in 137 articoli e il questionario Minnesota Leisure-Time Physical Activity sono stati somministrati su base annuale. Le informazioni del questionario sulla frequenza del cibo sono state utilizzate per stimare l'assunzione di energia e sostanze nutritive. Peso, altezza e circonferenza della vita sono stati misurati direttamente ogni anno. Biomarcatori di aderenza, compresi i livelli di idrossitiroso urinario (per confermare l'aderenza nel gruppo che riceveva olio extravergine di oliva) e i livelli plasmatici di acido alfa-linolenico (per confermare l'aderenza nel gruppo che riceveva noci miste), sono stati misurati in sottocampioni casuali dei partecipanti a 1, 3 e 5 anni.

L'endpoint primario composito è stata l'insorgenza di infarto miocardico, ictus e morte per cause cardiovascolari. Gli endpoint secondari erano ictus, infarto miocardico, morte per cause cardiovascolari e morte per qualsiasi causa. Sono state utilizzate 4 fonti di informazione per identificare i punti finali: contatti ripetuti con i partecipanti, contatti con i medici di famiglia, una revisione annuale delle cartelle cliniche e la consultazione registro nazionale dei decessi.

Dal 25 giugno 2003 al 30 giugno 2009, sono stati esaminati 8713 candidati per l'ammissibilità e 7447 sono stati assegnati a uno dei tre gruppi di intervento. L'esclusione dei partecipanti le cui procedure di randomizzazione avevano deviato dal protocollo non modificava materialmente questi risultati. I regimi di trattamento farmacologico al basale erano simili per i partecipanti ai tre gruppi e hanno continuato a essere bilanciati durante il periodo di follow-up. I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 4,8 anni (intervallo interquartile, da 2,8 a 5,8). Dopo la visita di riferimento, 210 partecipanti (2,8%) hanno scelto di non frequentare le visite successive (l'1,2% dei partecipanti assegnati a una dieta mediterranea con olio extravergine di oliva, il 2,7% di quelli assegnati a una dieta mediterranea con frutta secca e il 4,7% di quelli nel gruppo di controllo). Il tasso di interruzione dello studio (> 2 anni dall'ultimo contatto) è stato dell'11,3% nel gruppo di controllo e del 4,9% nei gruppi di dieta mediterranea. I partecipanti che hanno abbandonato lo studio erano, in media, 1,4 anni più giovani di quelli rimasti nello studio e avevano un IMC più elevato di 0,4, un rapporto vita-altezza più alto (di 0,01) e un punteggio inferiore per l'aderenza alla dieta mediterranea (di 1,0 punti sul questionario di 14 item) al basale. I punteggi del questionario sulla dieta mediterranea in 14 item sono risultati aumentati durante il periodo di follow-up per i partecipanti ai due gruppi di dieta mediterranea. Vi erano differenze sostanziali tra i gruppi di dieta mediterranea e il gruppo di controllo in 12 dei 14 item. I cambiamenti nei biomarcatori hanno anche indicato una buona aderenza alle diete. I partecipanti ai due gruppi di dieta mediterranea hanno aumentato le porzioni settimanali di pesce (di 0,3 porzioni) e legumi (di 0,4 porzioni) rispetto a quelli del gruppo di controllo. Inoltre, i partecipanti assegnati a una dieta mediterranea con olio extravergine di oliva e quelli assegnati a una dieta mediterranea con noci hanno mostrato un aumentato consumo di olio extravergine di oliva (a 50 e 32 g al giorno, rispettivamente) e noci (a 0,9 e 6 porzioni a settimana, rispettivamente). I principali cambiamenti nutrizionali nei gruppi di dieta mediterranea hanno riflesso il contenuto di grassi e la composizione degli alimenti supplementari. Non sono stati segnalati effetti avversi correlati alla dieta.

Un evento ricadente nell'endpoint primario si è verificato in 288 partecipanti; ci sono stati 96 eventi nel gruppo assegnato a una dieta mediterranea con olio extravergine di oliva (3,8%), 83 nel gruppo assegnato a una dieta mediterranea con noci (3,4%) e 109 nel gruppo di controllo (4,4%). Nell'analisi intention-to-treat comprendente tutti i partecipanti, l'hazard ratio era di 0,69 per una dieta mediterranea con olio extravergine di oliva e 0,72 per una dieta

mediterranea con noci, rispetto alla dieta di controllo. I risultati sono stati simili dopo l'omissione di 1588 partecipanti i cui incarichi di gruppo di studio erano noti o si sospettava fossero discostati dal protocollo.

In questo studio di prevenzione primaria che coinvolgeva persone ad alto rischio di eventi cardiovascolari, quelli assegnati a una dieta mediterranea senza restrizioni, integrata con olio di oliva extra vergine o noci, avevano un tasso inferiore di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a quelli assegnati a una riduzione di grassi nella dieta. I risultati supportano un effetto benefico della dieta mediterranea per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

La limitazione riportata dagli autori era la seguente: i partecipanti erano ad alto rischio cardiovascolare e pertanto resta da chiarire se i risultati possono essere generalizzati anche a persone a basso rischio.

Parole chiave: Gravidanza, Allattamento al seno, Medicina complementare, Reazioni avverse ai farmaci, questionario online

Conflitto di interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Estruch R. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389.

Efficacia e sicurezza del dupilumab nel trattamento di pazienti affetti da asma grave glucocorticoide-dipendente

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Circa il 45% dei pazienti affetti da asma grave utilizza glucocorticoidi per via sistemica per controllare la malattia e prevenire le riacutizzazioni. Tuttavia, i glucocorticoidi per uso sistemico agiscono in modo non selettivo e si associano alla comparsa di tossicità multiorgano ed immunosoppressione. Farmaci biologici, come il mepolizumab e benralizumab, presentano un favorevole profilo di sicurezza e garantiscono un ulteriore miglioramento della funzionalità polmonare, il controllo delle esacerbazioni e dei sintomi dell'asma. Dupilumab è un anticorpo monoclonale umano, diretto contro la subunità alfa del recettore dell'interleuchina-4, in grado di ridurre l'infiammazione di tipo 2, tipica dei pazienti con asma dipendente dal trattamento con glucocorticoidi [come mostrato dagli elevati livelli della frazione espiratoria dell'ossido nitrico (FeNO), IgE e altri biomarker infiammatori di tipo 2]. Il farmaco ha mostrato di ridurre il tasso di esacerbazioni e migliorare la funzionalità polmonare in pazienti con asma non controllata di grado moderato-grave.

Al fine di valutare il profilo di efficacia e tollerabilità del dupilumab vs placebo nella riduzione della dose di mantenimento dei glucocorticoidi orali in pazienti con asma dipendente dal trattamento con glucocorticoidi, è stato condotto lo studio clinico di fase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE.

Lo studio clinico, internazionale, randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo, con una fase di estensione a lungo termine in aperto, ha arruolato pazienti di età ≥ 12 anni con diagnosi di asma da almeno 1 anno in accordo alle linee guida Global Initiative for Asthma 2014 e che avevano ricevuto un trattamento con glucocorticoidi sistemici nei 6 mesi precedenti (da 5 a 35 mg/die di prednisone o prednisolone o equivalente). Nelle 4 settimane precedenti la fase di screening, i pazienti dovevano aver ricevuto anche un glucocorticoide per via inalatoria ad alte dosi (fluticasone propionato a una dose giornaliera totale $> 500 \mu\text{g}$ o equivalente) in combinazione con un massimo di altri due farmaci (un $\beta 2$ -agonista a lunga durata d'azione o un antagonista del recettore dei leucotrieni) per almeno 3 mesi. Dopo aver completato un periodo di trattamento a base di glucocorticoidi della durata di 3-10 settimane, i pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere dupilumab per via sottocutanea

(300 mg, dopo una dose di carico di 600 mg al giorno 1) come terapia aggiuntiva o placebo ogni 2 settimane per 24 settimane (fase di induzione della durata di 4 settimane; fase di riduzione dell'uso di glucocorticoidi per via orale di 16 settimane; fase di mantenimento di 4 settimane, durante la quale i pazienti hanno continuato ad assumere la dose di glucocorticoidi stabilita alla settimana 20). L'endpoint primario di efficacia è stata la riduzione percentuale della dose orale di glucocorticoidi dal basale alla settimana 24 che ha garantito, al contempo, il mantenimento del controllo dell'asma (confermato in assenza di qualsiasi evento clinicamente significativo che comportava un aumento della dose orale di glucocorticoidi). Gli endpoint secondari di efficacia hanno, invece, incluso la percentuale di pazienti con una riduzione rispetto al basale di almeno il 50% nella dose di glucocorticoidi orale e la proporzione di pazienti che ha ridotto la dose orale di glucocorticoidi a meno di 5 mg/die. Altri endpoint secondari hanno incluso: la proporzione di pazienti che presentava la massima riduzione possibile della dose orale di glucocorticoidi; la proporzione di pazienti che non usava più glucocorticoidi orali; la riduzione assoluta della dose orale di glucocorticoidi; il tasso annualizzato di riacutizzazioni gravi; il cambiamento assoluto rispetto al basale nel volume espiratorio massimo nel 1° secondo (FEV1) prima dell'uso del broncodilatatore alle settimane 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24; il cambiamento rispetto al basale nel punteggio della scala Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) alla settimana 24.

Da dicembre 2015 a settembre 2017, 210 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dupilumab (n=103) o placebo (n=107); di tali pazienti, 203 (101 nel gruppo dupilumab e 102 nel gruppo placebo) hanno completato le 24 settimane di trattamento e 189 pazienti (93%) sono entrati nella fase di estensione a lungo termine in aperto. La durata media di permanenza nello studio è stata simile nei due gruppi (176,8 giorni nel gruppo dupilumab vs 176,0 giorni nel gruppo placebo). Nell'analisi intention-to-treat, il cambiamento percentuale medio nella dose orale di glucocorticoidi dal basale alla settimana 24, che ha garantito il mantenimento nel controllo dell'asma, è stato pari a $-70,1 \pm 4,9\%$ nel gruppo dupilumab vs $-41,9 \pm 4,6\%$ nel gruppo placebo ($P < 0,001$). La variazione mediana nella dose orale di glucocorticoidi dal basale alla settimana 24 è stata del -100% nel gruppo dupilumab vs -50% nel gruppo placebo. Tutti gli endpoint secondari relativi alla riduzione della dose orale di glucocorticoidi hanno raggiunto la significatività statistica. La riduzione rispetto al basale di almeno il 50% della dose orale di glucocorticoidi alla settimana 24 è risultata dell'80% nel gruppo dupilumab vs 50% nel gruppo placebo ($P < 0,001$). Le analisi di sensibilità hanno mostrato che le proporzioni di pazienti con riduzioni della dose orale di glucocorticoidi di almeno il 50%, 75% e 90% è risultata maggiore con dupilumab rispetto al placebo. La percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione della dose orale di glucocorticoidi a meno di 5 mg/die è stata del 69% nel gruppo dupilumab vs 33% nel gruppo placebo ($P < 0,001$). Sebbene vi sia stato un cambiamento nell'entità del risultato in base alla conta ematica degli eosinofili, il trattamento con dupilumab è stato associato ad una maggiore riduzione della dose di glucocorticoidi orale rispetto al placebo, indipendentemente da tale variabile. L'entità dell'effetto è risultato maggiore nei pazienti con conta eosinofila più elevata al basale; tra i pazienti che avevano una riduzione di almeno il 50% nella dose orale di glucocorticoidi, il valore di odds ratio per dupilumab vs placebo è risultato, rispettivamente, pari a 6,59 (Intervallo di Confidenza [IC] al 95%, da 2,13 a 20,42) tra i pazienti con > 300 cellule/mm³ al basale e 2,91 (IC95%, da 1,28 a 6,63) tra quelli con < 300 cellule/mm³ al basale. Il 52% dei pazienti nel gruppo dupilumab non ha più utilizzato glucocorticoidi orali alla settimana 24, rispetto al 29% nel gruppo placebo. Il trattamento con dupilumab ha determinato una riduzione del 59% (IC 95%, da 37 a 74) di riacutizzazioni gravi rispetto al placebo. Il FEV1 era più elevato di 0,22 litri nel gruppo dupilumab rispetto al gruppo placebo alla settimana 24 (IC 95%, 0,09-0,34). Tra i pazienti con conta degli eosinofili al basale > 300 cellule/mm³, il trattamento con dupilumab ha comportato, rispetto al gruppo placebo, un tasso di riacutizzazioni gravi inferiore del 71% e un FEV1 più elevato di 0,32 litri. Tra i pazienti con conta degli eosinofili al basale < 150 cellule/mm³, il trattamento con dupilumab ha determinato, rispetto al gruppo placebo, un tasso di riacutizzazioni gravi inferiore del 60% e un valore di FEV1 più elevato di 0,24 litri. I punteggi ACQ-5 alla settimana 24 hanno indicato un miglioramento nel controllo dell'asma con dupilumab rispetto al placebo. Il trattamento con dupilumab ha comportato una soppressione del livello di FeNO alla settimana 2, che è stata mantenuta nel corso delle 24 settimane di trattamento. La percentuale di pazienti con un livello di FeNO < 25 ppb (parti per miliardo) è aumentata dal 44% al basale all'84% alla settimana 24 nel gruppo dupilumab, mentre non è stata osservata alcuna variazione

significativa nel gruppo placebo. Per quel che concerne il profilo di tollerabilità, l'incidenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi (62% nel gruppo dupilumab vs 64% nel gruppo placebo); gli eventi avversi più frequenti (comparsi in almeno il 5% dei pazienti in entrambi i gruppi) sono stati le infezioni del tratto respiratorio superiore (9% nel gruppo dupilumab vs 18% nel gruppo placebo), bronchite (7% vs 6%), sinusite (7% vs 4%), influenza (3% vs 6%), reazioni al sito di iniezione (9% vs 4%). L'evento avverso "eosinofilia" è stato riscontrato nel 14% dei pazienti trattati con dupilumab vs 1% dei pazienti nel gruppo placebo. Nove pazienti nel gruppo dupilumab e sei nel gruppo placebo hanno presentato eventi avversi gravi.

I risultati del presente studio hanno mostrato che dupilumab, come terapia aggiuntiva in pazienti affetti da asma grave glucocorticoide-dipendente, ha ridotto significativamente l'uso orale di glucocorticoidi. Il trattamento con dupilumab ha determinato un tasso di riacutizzazioni gravi inferiore del 59% rispetto a quello del gruppo placebo e un FEV1 di 0,22 litri più elevato. Tra i pazienti con conta ematica di eosinofili al basale ≥ 300 cellule/mm³, il dupilumab ha comportato un tasso di riacutizzazioni inferiore del 71% rispetto al placebo ed un FEV1 di 0,32 litri più elevato. Il farmaco ha, inoltre, migliorato la funzionalità polmonare e ridotto il tasso di esacerbazioni gravi e i livelli di FeNO. Infine, il dupilumab è stato associato a eosinofilia transitoria nel 14% dei pazienti; tale evento è da correlare al meccanismo di azione del farmaco, in grado di bloccare la migrazione degli eosinofili nel tessuto inibendo la produzione di eotassine mediata dall'interleuchina-4 e 13.

In conclusione, la terapia aggiuntiva con dupilumab ha ridotto significativamente la dose orale di glucocorticoidi e il tasso di esacerbazioni gravi e migliorato la funzionalità polmonare in pazienti con asma grave dipendente da glucocorticoidi.

Riferimento bibliografico:

Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018 May 21. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.

Parole chiave: dupilumab, placebo, asma grave, glucocorticoidi, studio clinico di fase 3.

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato da Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals.

Un trial come ALIC⁴E: un disegno "platform-trial", con randomizzazione response-adaptive, in open per valutare gli antivirali nella malattia simil-influenzale

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Diversi studi clinici placebo-controllati e finanziati privatamente hanno valutato l'efficacia degli antivirali nel trattamento della malattia simil-influenzale e i vantaggi dal punto di vista clinico e costo-effectiveness quando sono aggiunti alle cure primarie. Tuttavia, le attuali raccomandazioni sulla prescrizione di oseltamivir in particolari condizioni, ovvero in pazienti ad alto rischio di complicazioni di malattia simil-influenzale, derivano da studi principalmente retrospettivi e di scarsa qualità. Tra l'altro, essere un paziente ad alto rischio di complicanze non significa avere buone possibilità di trarre beneficio da una terapia antivirale. Le linee guida attuali sconsigliano il trattamento in pazienti "sani", nonostante la possibilità di prevenire diffusione e complicanze della malattia e di aiutare i pazienti ad un rientro anticipato alle normali attività quotidiane e lavorative.

ALIC⁴E (Antivirals for influenza-Like Illness? An rCt of Clinical and Cost-effectiveness in primary Care) è il primo *platform-trial*, con randomizzazione *response-adaptive*, in aperto, finanziato con fondi pubblici sul trattamento antivirale della malattia simil-influenzale nell'ambito dell'assistenza primaria.

ALIC⁴E ha l'obiettivo di fornire delle risposte ad alcuni dubbi sull'utilizzo di antivirali, ovvero se comporta una riduzione di 17 ore del tempo di risoluzione dei sintomi, alla luce dei costi e dell'impatto sui servizi di cura primaria, e, in caso positivo, quali sono i pazienti che potrebbero trarne maggiormente beneficio (bambini, anziani, malati più gravi, o pazienti già trattati).

Limiti dei trial clinici randomizzati tradizionali

La numerosità campionaria di un trial tradizionale si stabilisce in base a studi precedenti che sono generalmente realizzati in differenti posti. Restano, quindi, irrisolti dubbi sull'eventualità e i vantaggi di continuare l'arruolamento per ottenere un campione più ampio, o, viceversa, quale sia la necessità di continuare l'arruolamento nonostante le analisi effettuate in corso di studio mostrano che un trattamento è di gran lunga migliore di un altro.

Altro limite importante è rappresentato dalla mancanza di generalizzabilità e applicabilità dei risultati di questi trial in *real-world*.

Cos'è un *platform-trial*?

I trial tradizionali, in generale, confrontano un trattamento A con un trattamento B e, poi, un trattamento B con un trattamento C. Diventa complicato un successivo confronto testa-a testa tra il trattamento A e il trattamento C. Un *platform-trial* consente di fare questo tipo di valutazioni all'interno di uno stesso trial, sulla base di un *master protocol*. Questo approccio consente di rimuovere o aggiungere bracci in trattamento durante il corso dello studio, senza dover realizzare completamente un nuovo trial, sulla base di criteri prestabiliti. I partecipanti arruolati nel gruppo di controllo, sia nello studio in corso sia quelli che hanno contribuito a precedenti studi possono essere utilizzati per valutare l'effetto di interventi aggiuntivi e, tramite modelli appropriati, le analisi possono essere corrette per eventuali deviazioni o cambiamenti della popolazione nel tempo. "Condividere" un gruppo di controllo sulla piattaforma riduce drasticamente la numerosità campionaria totale necessaria per valutare ogni singolo intervento. Di conseguenza, questo disegno è adatto in quelle situazioni in cui sono disponibili più trattamenti attivi o ne emergono nuovi e sono utili confronti testa a testa tra diversi trattamenti.

Nello specifico, durante la realizzazione del disegno di studio ALIC⁴E, era già noto ai ricercatori che, a studio iniziato, un nuovo farmaco per il trattamento della malattia simil-influenzale sarebbe stato presto oggetto di valutazione per l'immissione in commercio. Pertanto, esisteva la preoccupazione di fornire, a conclusione del trial, inevitabilmente dopo diversi anni, risposte su un unico trattamento, quello in studio, e probabilmente non più attuali, in quanto nuovi farmaci erano oggetto di studio di simili valutazioni. Inoltre, il contesto di un trial può subire variazioni per cui oseltamivir, farmaco in studio, potrebbe risultare efficace al momento dello studio, ma non funzionare nella pratica clinica oppure, in alternativa, potrebbe funzionare molto bene nelle stagioni successive, ovvero in seguito a variazione del virus, sviluppo di resistenza o differenti sottotipi di virus influenzale. In questo contesto, ALIC⁴E rappresenterebbe il trial continuo e "senza fine" ideale e sarebbe allettante integrare lo stile "platform" di ALIC⁴E all'assistenza primaria cosicché tutti i clinici, quando hanno un dubbio su come gestire un paziente, possono inserire il paziente stesso nel trial e valutarlo quasi ininterrottamente.

Cos'è una randomizzazione *response-adaptive*

È un modo di randomizzare i partecipanti ai rispettivi bracci in base alle analisi dei dati osservati durante la fase di arruolamento del campione, in modo da assicurare massima efficienza dello studio e di dare a tutti i partecipanti la massima chance di ricevere benefici dal miglior intervento per loro. Questo approccio si adatta bene alla valutazione di trattamenti per malattie a breve decorso, come le infezioni acute, o quando c'è necessità immediata di risultati robusti. Questo tipo di randomizzazione consiste nel fatto che gli outcome sono analizzati in diversi tempi prestabiliti dello studio e, non appena emerge un segnale che un determinato intervento può essere più efficiente, allora più persone, in proporzione, possono essere randomizzate a tale intervento, cosa che non può verificarsi in un trial tradizionale dove le proporzioni dei pazienti randomizzati in ciascun braccio sono fisse. Questa metodica assicura che se il valore soglia della stima dell'efficacia, o altro endpoint, si raggiunge prima di quanto ci si aspetta in un trial tradizionale, i risultati dello studio potrebbero essere trasferiti in anticipo alla popolazione generale.

Le caratteristiche dei pazienti ritenute importanti ai fini del trattamento devono essere predefinite in anticipo e la randomizzazione assicura che gli effetti del trattamento possono essere propriamente stimati all'interno di ogni sottogruppo definito in base a più caratteristiche. Lo studio ALIC⁴E, oltre a valutare il rapporto costo-effectiveness del trattamento con oseltamivir per la malattia simil-influenzale nell'assistenza primaria, ha anche l'obiettivo di dimostrare se il farmaco funziona meglio o peggio nella popolazione giovane, più malata, senza comorbidità o che avesse già ricevuto un trattamento precedente. Una volta definiti questi gruppi, tramite simulazioni prospettiche, sono stati adeguati gli schemi di randomizzazione in modo che ALIC⁴E raggiungesse la potenza necessaria a fornire risultati di efficacia in ciascun sottogruppo, oltre che nella popolazione totale in studio.

Perchè un trial pragmatico in aperto?

Lo studio ALIC⁴E non presenta un gruppo placebo di controllo, ma il gruppo di confronto è rappresentato dalla migliore cura disponibile al momento, a discrezione del medico responsabile, escluso un altro trattamento con agente antivirale. Nonostante le criticità sugli studi non controllati con placebo che possono inevitabilmente favorire il trattamento farmacologico, in realtà l'assunzione del farmaco stesso può rappresentare un effetto placebo dovuto all'aspettativa di sentirsi meglio dopo prescrizione o assunzione del farmaco. Inoltre, in letteratura sono già presenti numerosi studi placebo-controllati che confermano la superiorità di oseltamivir nel ridurre la sintomatologia dell'influenza. Del resto, l'utilizzo del placebo non riflette la reale pratica clinica e il placebo stesso può influenzare l'aderenza del paziente e il sentirsi meglio. Difatti, se un paziente sa che ha il 50% di possibilità che il medicinale che sta assumendo in realtà non funziona, questo comporta una maggiore necessità di ritornare dal medico. Alla luce di queste condizioni, un trial in aperto (non placebo-controllato) sarà in grado di fornire una stima più realistica sull'efficacia generale del farmaco e sul suo rapporto costo-effectiveness.

Infine, relativamente al possibile risultato principale dello studio ALIC⁴E, ovvero che non emergono vantaggi di oseltamivir rispetto alle cure tipiche primarie della malattia simil-influenzale, la prescrizione di antivirale non è raccomandata, a fronte del fatto che alcune tipologie di pazienti potrebbero trarne beneficio.

L'approccio dello studio ALIC⁴E si adatta particolarmente a trial clinici dove un contesto dinamico può influenzare l'efficacia dei trattamenti, dove le caratteristiche dei pazienti e loro combinazioni possono condizionare la scelta del paziente da trattare, quando durante il corso dello studio diventano disponibili nuovi interventi e/o quando sono necessarie delle risposte rapide nella pratica clinica, come nel corso di una pandemia. Un ulteriore vantaggio dello studio include la possibilità per i partecipanti di essere randomizzati al miglior trattamento disponibile per il paziente stesso.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto compensi da diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: platform-trial, randomizzazione response-adaptive, oseltamivir, malattia simil-influenzale.

Riferimento bibliografico

Butler CC et al. A trial like ALIC⁴E: why design a platform, response-adaptive, open, randomised controlled trial of antivirals for influenza-like illness? ERJ Open Res 2018; 4: 00046-2018 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00046-2018>].

Effetti renali di Canagliflozin in pazienti con diabete tipo-2: risultato dallo studio clinico randomizzato CANVAS

A cura del Dott. Luca Gallelli

Il diabete di tipo 2 è la causa più comune di danno renale in molti paesi. I farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2) sono capaci di ridurre la glicemia, la pressione arteriosa ed il peso corporeo, malgrado tali effetti siano ridotti nei pazienti con insufficienza

renale. Nel programma CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) è stato documentato che canagliflozin ha ridotto i tassi di eventi avversi cardiovascolari maggiori suggerendo un beneficio renale nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari, rispetto a quelli trattati con placebo.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti di canagliflozin su un intervallo di risultati renali giudicati esplorativi dal Programma CANVAS.

Il Programma CANVAS è stato il primo a valutare l'efficacia, la sicurezza e durabilità di canagliflozin in oltre 10.000 pazienti affetti da diabete di tipo 2, con pregressa anamnesi di malattie cardiovascolari o che presentavano per lo meno due dei fattori di rischio cardiovascolari. Esso comprende lo studio CANVAS, in cui 4.330 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, canagliflozin 100 mg o canagliflozin 300 mg, e lo studio CANVAS-R, in cui 5.812 hanno ricevuto placebo o canagliflozin 100 mg, con l'opzione di poter ricevere fino a 300 mg se il paziente necessitava di un ulteriore controllo glicemico, a condizione che i 100 mg fossero ben tollerati. I precedenti dati degli studi di CANVAS e CANVAS-R, avevano documentato che canagliflozin riduce significativamente il rischio combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus non fatale rispetto al placebo nei pazienti con diabete e a rischio o con malattie cardiovascolari; ulteriori analisi avevano inoltre dimostrato che la somministrazione di canagliflozin è associata a un rischio ridotto di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e ha confermato di avere potenziali effetti protettivi a livello renale.

Tra novembre 2009 e marzo 2011 (CANVAS), e gennaio 2014 e maggio 2015 (CANVAS-R), 15.494 persone sono state sottoposte studiate, e di queste 10.142 (con un valore basale di filtrazione glomerulare di 76,5 ml/min, con un rapporto albumina/creatinina urinaria di 12,3 mg/g, e l'80% in trattamento con farmaci attivi sul sistema renina angiotensina) sono state randomizzate a ricevere canagliflozin o placebo.

Le analisi dei risultati documentano che i pazienti nel gruppo di trattamento con canagliflozin presentavano una minore progressione della malattia renale ed una minore mortalità da cause renali rispetto al gruppo trattato con placebo (gruppo canagliflozin: 1,5/1000 pazienti/anno, gruppo placebo: 2,8/1000 pazienti/anno). L'escrezione urinaria dell'albumina è stata inferiore del 18% per tutti i partecipanti trattati con canagliflozin rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (Intervallo di Confidenza IC 95%: 16% - 20%). Nei pazienti che al basale presentavano microalbuminuria, l'escrezione urinaria di albumina è stata più bassa del 34% (IC95%: 29% al 38%) e del 36% (IC95%: 28% a 43%) in coloro che presentavano macroalbuminuria. Il rapporto albumina/creatinina mediano era di 12,3 mg/g. Dopo una iniziale riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) media, i pazienti trattati con canagliflozin hanno presentato un incremento graduale della stessa durante tutta la durata dello studio (6,5 anni); al contrario, i pazienti arruolati nel gruppo placebo hanno presentato una progressiva riduzione di tale parametro. Gli eventi avversi renali, gravi, incluse le lesioni renali acute e l'iperkaliemia, erano simili nei due gruppi di trattamento (canagliflozin: 2,5/1000 pazienti/anno; placebo: 3,3/1000 pazienti/anno; IC95%: 0,49-1,19).

In conclusione, il trattamento con canagliflozin sembra correlato ad una riduzione del rischio di insufficienza renale, del declino della velocità di filtrazione glomerulare ed una riduzione della albuminuria, suggerendo, pertanto, una protezione della funzionalità renale in pazienti con diabete tipo 2.

Parole chiave: diabete tipo 2, danno renale, canagliflozin, studio clinico randomizzato

Conflitto di interessi:

Alcuni autori hanno dichiarato di aver avuto un supporto da varie aziende farmaceutiche, mentre altri autori sono dipendenti della ditta Janssen Ricerca e Sviluppo. Tale studio è stato finanziato da Janssen Ricerca e sviluppo.

Riferimenti bibliografici

Perkovic et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018

Studio randomizzato sull'efficacia della vancomicina associata al trapianto singolo o multiplo di microbiota fecale per il trattamento dell'infezione grave e refrattaria da Clostridium difficile*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

L'infezione da Clostridium difficile (CDI) è la causa più comune di diarrea acquisita in ospedale ed è diventata una sfida importante per i sistemi sanitari. Nell'ultimo decennio si è anche riscontrato un aumento dell'incidenza, gravità, mortalità e probabilità di recidiva della CDI. Dati recenti mostrano che quasi il 20% dei pazienti con CDI di nuova diagnosi si ripresentano dopo una terapia antibiotica standard ed i tassi di recidiva salgono al 50-60% dopo la seconda ricorrenza. Inoltre, la CDI ricorrente è più probabile che si presenti con un quadro clinico grave, o complicazioni potenzialmente letali quali il megacolon tossico e la sepsi.

Il trapianto di microbiota fecale (FMT) è una terapia altamente efficace e duratura per le CDI ricorrenti ed è raccomandata come la migliore opzione terapeutica per le forme ricorrenti dopo il fallimento degli antibiotici. L'evidenza suggerisce che la FMT possa essere un trattamento promettente anche per le CDI gravi refrattarie agli antibiotici (tassi di guarigione del 50-91%) ai fini di evitare operazioni chirurgiche di colectomia. L'infusione singola di FMT è in grado di fornire solo un miglioramento transitorio in pazienti con CDI grave e colite pseudomembranosa, per questo spesso sono necessarie infusioni multiple per ottenere una cura prolungata. Studi di coorte con analisi multivariata hanno mostrato che la CDI grave è un fattore predittivo indipendente di insuccesso del FMT basato su una singola infusione fecale.

In questo studio clinico randomizzato in aperto sono stati confrontati l'utilizzo di un singolo trapianto (FMT-S) con multiple infusioni fecali (FMT-M) in soggetti con CDI grave e refrattario agli antibiotici. Entrambi i bracci prevedevano l'utilizzo concomitante di vancomicina con un pre-trattamento di 3 giorni prima del FMT, seguito da 14 giorni di terapia (250 mg per bocca quattro volte al giorno in entrambe le fasi). I pazienti con colite pseudomembranosa hanno ricevuto ulteriori infusioni fecali ogni 3 giorni fino alla scomparsa delle pseudomembrane.

Non è ancora noto quale sia il migliore protocollo di trapianto di microbiota fecale per l'infezione da Clostridium difficile grave. Questo studio randomizzato ha confrontato l'utilizzo di infusioni singole o multiple associate alla vancomicina per il trattamento di infezioni da Clostridium gravi e refrattarie agli antibiotici.

Lo studio è stato eseguito presso la Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" (Roma) e condotto secondo le dichiarazioni CONSORT. Tutti i soggetti iscritti hanno fornito il loro consenso informato scritto ed il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico locale (Clinical-Trials.gov registration number: NCT03427229).

Sono stati inclusi pazienti che avevano almeno 18 anni di età, un'aspettativa di vita ≥ 3 mesi e una CDI grave o refrattaria a uno o più cicli di terapia antibiotica specifica (≥ 10 giorni di vancomicina, alla dose di ≥ 250 mg quattro volte al giorno; ≥ 10 giorni di fidaxomicina al dosaggio di 200 mg due volte al giorno). Sono stati esclusi i pazienti con perforazione intestinale, megacolon tossico e/o shock settico. Gli altri criteri di esclusione includevano: soggetti < 18 anni; colectomia precedente, colostomia o ileostomia; trattamento in corso per neoplasie; terapia concomitante con antibiotici sistemici; quadro clinico lieve di CDI; alto rischio di complicanze colonscopia; altre malattie gastrointestinali rilevanti (morbo di Crohn o colite ulcerosa) o la presenza di altre cause infettive di diarrea oltre al CDI; infezione con virus dell'immunodeficienza umana (HIV); gravidanza o allattamento; incapacità di seguire le procedure del protocollo; pazienti che non erano in grado di dare o rifiutarsi di firmare il consenso.

La CDI è stata definita come un quadro clinico compatibile con CDI, evidenza microbiologica di tossine libere, presenza di C. difficile nelle feci senza prove ragionevoli di un'altra causa di diarrea o colite pseudomembranosa diagnosticata durante l'endoscopia. La CDI lieve è stata definita come la presenza di diarrea come l'unico sintomo. La CDI grave è stata definita seguendo le linee guida ESCMID come un episodio di CDI con almeno un segno o sintomo specifico di colite grave o un corso complicato di malattia (significativi effetti tossici sistemici e

shock che comportano la necessità di ricovero in unità di terapia intensiva, colectomia o morte). I segni e sintomi di colite severa comprendevano sintomi clinici, valori di laboratorio definiti, marcatori radiologici o endoscopici (quali la presenza di pseudomembrane).

La CDI gravemente complicata è stata definita secondo le linee guida ACG come malattia che presentava o sviluppava uno o più dei seguenti segni o sintomi: ricovero in un'unità di terapia intensiva, ipotensione con o senza uso obbligatorio di vasopressori, febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, ileo (sintomi inclusi nausea, vomito, interruzione improvvisa di diarrea, distensione dell'addome o segni radiologici che suggeriscono alterazioni del transito intestinale), o significativa distensione addominale, alterazioni dello stato mentale, globuli bianchi $\geq 35'000$ cellule/mm³ o $< 2'000$ cellule/mm³, livelli di lattato sierici $> 2,2$ mmol/L o la presenza d'insufficienza d'organo. La CDI refrattaria è stata definita come una CDI non rispondente agli antibiotici, o diarrea persistente positiva per la tossina di C. difficile, in assenza di altre possibili cause di diarrea.

Infine, la CDI ricorrente è stata definita come diarrea (almeno 3 feci sciolte o acquose al giorno per 2 o più giorni consecutivi, o almeno 8 feci molli in 48 ore) inspiegabile da altre cause, con o senza tossina fecale positiva entro 8 settimane dalla fine della terapia.

La selezione dei donatori è stata effettuata seguendo protocolli precedentemente raccomandati da linee guida internazionali e l'assegnazione di infusioni fecali da donatori sani a pazienti è stata effettuata in modo casuale. Tutti i campioni di infusione fecale sono stati preparati nel laboratorio di microbiologia utilizzando feci fresche o congelate, utilizzando almeno 50 grammi di feci per ogni campione. Tutte le procedure di trapianto sono state eseguite mediante colonscopia post pulizia dell'intestino effettuata dai pazienti assumendo 2 litri di macrogol al giorno per 2 giorni prima della prima procedura.

L'endpoint primario era la cura della CDI grave refrattaria, definita come la progressiva riduzione della diarrea ed il miglioramento del quadro clinico entro 1 settimana dal trattamento, e la scomparsa della diarrea 8 settimane dopo uno qualsiasi dei trattamenti programmati. L'endpoint secondario era la valutazione degli eventi avversi gravi valutati fino ad 8 settimane dopo uno qualsiasi dei trattamenti programmati. I pazienti sono stati seguiti ogni giorno per 1 settimana dopo i trapianti fecali e poi ogni settimana dopo la fine del ciclo di vancomicina per 8 settimane. I test delle feci per valutare la presenza della tossina di C. difficile sono stati eseguiti all'ottava settimana ed ogni volta che si è verificata diarrea.

La dimensione del campione necessaria per avere risultati statisticamente significativi e la giusta potenza è stata calcolata con un software online (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/b2.html>) assumendo tassi di guarigione del 90% per FMT-M e del 50% per FMT-S. Le analisi sono state eseguite sia come intention-to-treat che per protocollo. Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il test t di Student per i dati continui e con il test di probabilità esatto di Fisher per le variabili categoriche (utilizzando in entrambi i casi i valori P a due code). Le analisi statistiche sono state eseguite con un calcolatore online (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/>) e con Microsoft Excel per Mac (Microsoft Excel, Redmond, Washington: Microsoft, 2011).

Da gennaio 2016 a novembre 2017, sono stati valutati 68 soggetti con CDI refrattaria. Di questi 56 soggetti (F=39, M=17, età media 75 anni) rispettavano i criteri di inclusione/esclusione e sono stati assegnati in modo casuale a uno dei due bracci di trattamento: FMT-S (28 soggetti, F=18, M=10, età media: 75 anni) o FMT-M (28 soggetti, F=21, M=7, età media 74 anni). Tutti i pazienti inclusi avevano un esame delle feci positivo per la tossina di C. difficile all'arruolamento. Avevano una malattia ricorrente 24 pazienti nel gruppo FMT-S e 25 pazienti nel gruppo FMT-M, mentre altri 7 soggetti (12%) stavano vivendo il loro primo episodio di CDI. Trentatré soggetti (59%, 17 nel gruppo FMT-S e 16 nel gruppo FMT-M) avevano una CDI gravemente complicata. La colite pseudomembranosa è stata osservata in 36 pazienti (64%, 17 nel gruppo FMT-S e 19 pazienti nel gruppo FMT-M). Non c'erano differenze significative nelle caratteristiche demografiche e cliniche tra i due gruppi al basale.

I soggetti del gruppo FMT-M hanno ricevuto in media tre trapianti fecali (2-6), per un totale di 89 infusioni. Per ogni infusione, i soggetti hanno ricevuto feci dallo stesso donatore o da donatori diversi, a seconda della disponibilità.

Nel gruppo trattato con una singola procedura di trapianto (FMT-S) sono stati curati 21 dei 28 pazienti (75% sia nell'analisi per protocollo che per intention-to-treat); 10 di loro avevano una colite pseudomembranosa e 13 avevano una CDI gravemente complicata. Dei 7 soggetti in fallimento, tutti avevano una colite pseudomembranosa e 4 presentavano una CDI gravemente

complicata. Dopo la FMT è stato osservato immediatamente un miglioramento clinico transitorio in tutti i trattati e le recidive sono avvenute in media 10 giorni dopo la fine del trattamento (con un range di 7-19 giorni). Sono stati curati dalla CDI tutti e 7 i soggetti che hanno ricevuto un trattamento al di fuori del protocollo con ulteriori infusioni fecali. Nel gruppo trattato con trapianti multipli (FMT-M), tutti i 28 pazienti (100%, sia per protocollo che per intention-to-treat) hanno iniziato a migliorare immediatamente dopo la prima infusione, con tassi di guarigione significativamente più elevati rispetto al gruppo con FMT-S (100% vs 75%, $P = 0,01$, sia nell'analisi intention-to-treat che nel protocollo).

Non sono stati osservati eventi avversi gravi associati ai due protocolli di trattamento. Diciotto pazienti del gruppo FMT-S (64%) e 20 pazienti del gruppo FMT-M (71%) hanno manifestato una lieve diarrea transitoria autolimitante nelle prime ore dopo le infusioni fecali. Diciassette (61%) pazienti nel gruppo FMT-S e 23 (82%) pazienti nel gruppo FMT-M hanno sofferto di stitichezza dopo il trattamento, ma sono tornati alla loro abitudine intestinale durante il follow-up.

L'utilizzo di infusioni multiple di trapianto di microbiota fecale associate alla vancomicina è risultato significativamente più efficace nel curare infezioni gravi da *Clostridium difficile* refrattarie alla terapia antibiotica.

Anche una recente meta-analisi di Quraishi e colleghi, aveva sottolineato che più infusioni di FMT determinano un tasso di guarigione più elevato rispetto ad una singola infusione, ma tale analisi non stratificava i pazienti in base alla gravità della malattia.

Questo studio presenta delle limitazioni sulla possibilità di estendere le conclusioni a delle coorti differenti di pazienti con CDI. Il principale limite è la mancanza della randomizzazione in doppio cieco. Inoltre, fasi dello studio comprese nel processo decisionale (come la valutazione della colite pseudomembranosa in endoscopia) erano dipendenti dall'operatore. Lo studio non è stato progettato per valutare l'efficacia delle feci congelate rispetto a quelle fresche. Sono necessari studi mirati per chiarire se uno dei due approcci risulti di maggiore efficacia e/o sicurezza nel trattamento della CDI grave.

Parole chiave:

Clostridium difficile, Trapianto Fecale, Microbiota, Vancomicina, Efficacia.

Conflitto di interessi:

Non è stato segnalato dagli autori nessun conflitto d'interesse con lo studio eseguito.

Riferimenti bibliografici:

Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al.

Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection— single versus multiple infusions.

Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:152–159. <https://doi.org/10.1111/apt.14816>

Sicurezza cardiovascolare degli agonisti del recettore per il GLP-1 in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare: risultati di una meta-analisi di studi clinici

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il diabete mellito (DM) è diventato una delle problematiche di salute più preoccupanti nel mondo ed è strettamente associato a complicanze macro- e micro-vascolari e non solo. Con l'età il rischio cardiovascolare (CV) e il decesso ad esso correlato aumentano sostanzialmente nei soggetti affetti da diabete. Anche le terapie anti-diabete sono state associate ad un aumento delle patologie cardiovascolari. Data la stretta relazione tra diabete e patologia cardiovascolare, una guida della *Food and Drug Administration* (FDA) destinata alle aziende farmaceutiche ha imposto nel 2008 che i nuovi farmaci per il trattamento del diabete dovessero garantire una sicurezza CV con un limite superiore del rischio inferiore a 1,3. Precedenti meta-analisi e revisioni sistematiche relative alla classe dei farmaci agonisti del recettore (RA) del GLP-1 si sono basate sui dati di studi che hanno studiato esiti cardiovascolari. Alcuni studi inclusi in tali analisi erano di breve durata, condotti su un numero

relativamente ristretto di soggetti, che non erano peraltro ad alto rischio CV. Per soddisfare le richieste della FDA, sono stati condotti diversi studi su esiti CV maggiori (*CV Outcomes Trials*, CVOTs) ed alcuni di essi sono già stati completati.

Al fine di compensare l'assenza di potenza statistica negli studi CVOTs relativi ai farmaci agonisti del recettore per il GLP-1, è stata condotta una meta-analisi per mostrare se il trattamento con tali farmaci non incrementi gli esiti cardiovascolari in pazienti diabetici ad alto rischio CV.

Tale meta-analisi è stata condotta selezionando da Cochrane, Pubmed ed EMBASE, studi clinici pubblicati dal 20 Novembre 2017 e gli abstracts pubblicati dalle Società *American Diabetes Association* e *European Association for the Study of Diabetes*, oltre a studi aggiuntivi selezionati manualmente dall'elenco delle referenze degli studi eleggibili (tutti senza restrizioni di lingua). Uno studio era considerato eleggibile se era randomizzato, controllato e in doppio cieco (solo con disegno in parallelo) relativo ad un singolo GLP-1 RA in pazienti adulti con DM e malattia CV accertata o con più fattori di rischio per malattia CV. La durata dello studio doveva essere di almeno 1 anno e riguardare il confronto tra un GLP-1 RA vs placebo in aggiunta ad altri farmaci anti-diabete che riportavano i valori di HbA1c come risultato. Quattro studi sono stati inclusi in tale meta-analisi per confrontare gli esiti CV dei vari GLP-1 RA e placebo.

I principali criteri di esclusione hanno riguardato il diabete di tipo 1, studi incentrati sugli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), studi su pazienti con insufficienza cardiaca di IV classe o superiore in base della classificazione *New York Heart Association* (NYHA), studi *cross-over* e studi clinici non randomizzati o con doppia terapia con GLP-1 RA. Sono stati, inoltre, esclusi studi con una durata media < 1 anno oppure in cui la popolazione arruolata non presentava alcun rischio o malattia CV.

Per le variabili dicotomiche (esiti CV, infarto del miocardio (IM) non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, mortalità, eventi avversi gravi, eventi ipoglicemici gravi e neoplasie), l'associazione tra il trattamento e l'esito era stimata impiegando l'Odds Ratio (OR) con un intervallo di confidenza al 95%. Il test I^2 è stato impiegato per la valutazione dell'eterogeneità tra gli studi, definendola in base a valori superiori al 25%, 50% e 75% come bassa, moderata ed alta.

Sono stati selezionati per la meta-analisi quattro studi (LEADER, ELIXA, SUNTAIN-6, EXSCEL) prospettici, randomizzati, multicentrici, in cieco, controllati con placebo e con un periodo di *follow-up* sufficientemente lungo (rispettivamente di 3,8 anni, 25 mesi, 2 anni e 3,2 anni). Tali studi presentavano una buona comparabilità l'uno con l'altro. I 4 studi hanno riguardato 33.457 partecipanti (circa il 36,3% donne e 76,9% di razza bianca). Sono stati registrati durante gli studi 4.105 eventi CV, tra cui decesso per cause CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. L'OR raggruppato per l'esito CV era 0,90 (IC 95%:0,81-1,00) tra i pazienti trattati con GLP-1 RA rispetto al placebo, con moderata eterogeneità tra gli studi ($I^2=53%$; $p=0,04$). Dall'altra parte, non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento per IM non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca: OR di 0,93 (95% CI:0,85-1,02) per IM non fatale, 0,88 (IC 95%:0,76-1,03) per ictus non fatale e 0,94 (IC 95%:0,84-1,05) per l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Tuttavia, quando gli esiti di decesso sono stati raggruppati nella meta-analisi, sono state osservate significative differenze sia per la mortalità da tutte le cause che per la mortalità da cause CV [rispettivamente 0,88 (IC 95%:0,81-0,95) e 0,87 (IC 95%:0,79-0,97)]. Quando è stata divisa la popolazione per indice di massa corporea (BMI), il sottogruppo con BMI>30 kg/m² ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi di trattamento [0,89 (95% CI:0,81-0,96)], mentre l'analisi nel sottogruppo con BMI<30 kg/m² non ha mostrato differenze significative [0,93 (IC 95%:0,84-1,03)]. È stata anche effettuata un'analisi per sottogruppi in base al genere. La differenza tra il gruppi GLP-1 RA e placebo era significativa nel sottogruppo maschile [0,88 (95% CI:0,81-0,96)], mentre non lo era nel sottogruppo femminile [0,94 (IC 95%:0,85-1,05)]. È interessante notare che vi erano anche differenze nell'analisi per sottogruppi in base alla razza. L'impiego dei GLP-1 RA aumentava significativamente il rischio di eventi CV nella razza nera [0,77 (IC 95%:0,59-0,99)] e asiatica [0,76 (IC 95%:0,61-0,96)], mentre non nella razza bianca [0,95 (IC 95%:0,88-1,02)]. Anche nel sottogruppo con malattia CV accertata, una notevole differenza significativa è stata mostrata tra i due gruppi di trattamento [0,85 (95% CI:0,78-0,92)]. Nessuna differenza significativa è stata osservata,

invece, per gli eventi ipoglicemici gravi [l'OR aggregato era 0,92 (IC 95%:0,83-1,01)]. Il trattamento con GLP-1 RA non ha comportato, inoltre, una riduzione degli eventi avversi gravi, senza alcuna superiorità rispetto al placebo [0,96 (IC 95% 0,92-1,01)]. Infine, il trattamento con GLP-1 RA non ha mostrato alcuna correlazione con la pancreatite [0,89 (95% CI:0,63-1,27)]. Tutti e 4 gli studi hanno registrato neoplasie, ma il trattamento con gli GLP-1 RA non è risultato associato ad un aumento del rischio delle stesse [1,09 (IC 95%:0,97-1,22)].

Sia le caratteristiche al basale che le caratteristiche dei farmaci hanno mostrato similarità tra i gruppi trattati con gli GLP-1 RA e con placebo dopo raggruppamento nella meta-analisi. Non è più valido parlare in ambito diabetologico di studi clinici non conclusivi con follow-up troppo breve. Al fine di poter osservare esiti CV, la durata media dei CVOTs considerati nella meta-analisi è stata superiore a 2 anni. Di conseguenza, i dati dei 4 studi hanno fornito una considerevole rassicurazione per la comunità scientifica in merito al profilo di sicurezza di questa classe di farmaci in termini di esiti CV, morte per cause CV ed eventi avversi.

Gli autori hanno, inoltre, evidenziato alcuni limiti della meta-analisi. Innanzitutto, a causa di dati limitati degli studi, l'insufficienza cardiaca non è stata inclusa tra gli esiti della stessa; peraltro, nessuna complicanza microvascolare è stata discussa nell'analisi. Sebbene gli studi considerati erano CVOTs di lunga durata, i principali criteri di inclusione erano differenti tra gli stessi. Ad esempio, lo studio LEADER considerava pazienti di età ≥ 50 anni con patologie CV preesistenti, patologia renale cronica e insufficienza cardiaca o di età ≥ 60 anni con fattori di rischio CV, mentre lo studio SUSTAIN pazienti di età ≥ 50 anni ma solo con patologie CV preesistenti o di età ≥ 60 anni con fattori di rischio CV. Nell'ambito dei vari studi alcuni eventi sono stati, inoltre, considerati come *endpoint* primari, mentre in altri come *endpoint* secondari. Gli autori, ad ogni modo, non escludono che la disparità tra gli studi potrebbe aver influito sugli eventi finali e sulla stessa analisi.

Parole chiave: agonisti del recettore del GLP-1, diabete, rischio cardiovascolare, meta-analisi e revisione sistematica

Conflitto di interesse: Nessun conflitto dichiarato. Lo studio è stato supportato dal National Key Research and Development Program of China [grant numbers 2017YFC1309800, 2017YFC0909600], Clinical Research Fund of Chinese Medical Association [grant number 15010010589], Research Fund for Public Welfare, National Health and Family Planning [grant number 201402005] e Key Research and Department of Shandong Province [grant number 2016GSF201013].

Riferimento bibliografico:

Wang Q, Liu L, Gao L, Li Q. Cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists for diabetes patients with high cardiovascular risk: a meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jun 20. pii: S0168-8227(17)31978-2. [Epub ahead of print]

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof 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.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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