



Newsletter numero 254 del 01.05.2019

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

- Caratteristiche e burden della patologia asmatica nella reale pratica clinica prima dell'inizio del trattamento con mepolizumab o omalizumab: uno studio di coorte retrospettivo
- Parametri predittive della mancata risposta o della comparsa di effetti avversi in pazienti naïve trattati con anti-TNF ed affetti da malattia di Crohn attiva: uno studio prospettico, multicentrico e di coorte
- Associazione tra infezione alle vie urinarie da resistenza acquisita di Escherichia coli a fluorochinoloni e consumo di antibiotici a livello locale: uno studio di popolazione caso-controllo
- Il consumo di melagrana riduce il peso e la composizione del peso corporeo? Review sistematica e meta-analisi degli studi clinici
- Continuazione contro interruzione del trattamento per la demenza grave: in programma uno studio clinico randomizzato, pragmatico in aperto, per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico continuo in pazienti con demenza grave (STOP-DEM)

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Sicurezza ed efficacia di uno stent coronarico ultrasottile a rilascio di sirolimus per il trattamento di lesioni aterosclerotiche (TALENT): uno studio clinico multicentrico prospettico controllato randomizzato
- ELLIPTA inalatore di polvere secca rispetto allo spray predosato in uno studio clinico ottimizzato

Caratteristiche e burden della patologia asmatica nella reale pratica clinica prima dell'inizio del trattamento con mepolizumab o omalizumab: uno studio di coorte retrospettivo*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Un controllo non adeguato dell'asma comporta un aumento delle spese mediche, correlato all'aumento delle visite al pronto soccorso e dei ricoveri ospedalieri ed alla perdita di produttività. In accordo alle linee guida Global Initiative for Asthma, della European Respiratory Society e dell'American Thoracic Society, l'asma è definita di grado moderato quando i sintomi sono controllati con un basso dosaggio di corticosteroidi inalatori (ICS) in associazione a un β 2-agonista a lunga durata d'azione (LABA), mentre è definita grave quando viene richiesto un trattamento con ICS ad alte dosi in aggiunta a un secondo farmaco o corticosteroidi sistemici. Mepolizumab, inibitore IL-5, e omalizumab, inibitore IgE, sono terapie aggiuntive indicate nel trattamento dell'asma grave. Entrambi i farmaci hanno mostrato una significativa efficacia nella riduzione delle riacutizzazioni, delle visite al pronto soccorso e dei ricoveri e nel migliorare la salute e la qualità della vita rispetto allo standard attuale di cura. Tuttavia, ad oggi non esistono dati circa l'efficacia comparativa di mepolizumab vs omalizumab, se non quelli provenienti da confronti indiretti effettuati tramite network meta-analisi.

Al fine di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche al basale, l'utilizzo delle risorse sanitarie e i costi correlati in pazienti con asma durante un periodo di 12 mesi prima dell'inizio della terapia con mepolizumab o omalizumab, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo.

I dati sono stati ottenuti dalla banca dati assicurativa americana MarketScan™. I pazienti sono stati identificati tra novembre 2015 e marzo 2017 (periodo di identificazione del paziente) fino al momento della prima somministrazione di mepolizumab o omalizumab (data indice). Sono stati inclusi tutti i pazienti con età ≥ 12 anni e con una prescrizione di mepolizumab o omalizumab durante il periodo di riferimento. Per ciascun paziente sono stati analizzati i dati nel corso dei 12 mesi prima della data indice (periodo al basale); i tassi di esacerbazione sono stati valutati anche nei 3 mesi immediatamente precedenti alla data indice. Le esacerbazioni sono state definite come richiedenti: una visita al pronto soccorso e almeno una somministrazione di corticosteroidi sistemici (per via orale, endovenosa o intramuscolare); ricovero ospedaliero con asma come diagnosi primaria. È stata condotta un'analisi descrittiva, stratificata per gruppi di trattamento; i confronti tra mepolizumab e omalizumab sono stati effettuati tramite lo Student's t-test, Mann-Whitney U o chi-quadrato test, con significatività statistica fissata a $\alpha=0,05$. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando la versione 9.4 di SAS. Complessivamente, 413 pazienti hanno ricevuto una prescrizione di mepolizumab e 1.834 di omalizumab. Rispetto ai pazienti con una prescrizione di omalizumab, i pazienti cui era stato prescritto mepolizumab erano più anziani. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi di pazienti in termini di tipologia di assicurazione commerciale ($P=0,174$). Le comorbidità più comunemente osservate sono state: rinite allergica, infezioni respiratorie, sinusite e BPCO per entrambe le coorti di trattamento. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi in termini di comparsa di infezioni respiratorie ($P=0,784$). I pazienti cui era stato prescritto mepolizumab presentavano meno frequentemente rinite allergica, dermatite atopica e orticaria idiopatica cronica ($P\leq 0,002$), ma più frequentemente sinusite, BPCO, polipi nasali e sindrome ipereosinofila ($P\leq 0,001$). I trattamenti antiasmatici più comunemente prescritti ($>50\%$ dei pazienti) sono risultati i corticosteroidi orali (OCS) per uso acuto e cronico, β 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA), combinazioni a dose fissa di ICS/LABA e antagonisti dei recettori dei leucotrieni. Le terapie immunosoppressive sono state prescritte in $\sim 1\%$ dei pazienti in entrambi i gruppi. Le esacerbazioni sono risultate più frequenti tra i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di mepolizumab ($P<0,001$), incluse quelle che hanno richiesto il ricovero ospedaliero a 3 e 12 mesi ($P=0,505$ e $P=0,121$). Gli accessi al pronto soccorso sono risultati significativamente più elevati tra i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di omalizumab (43,1% vs 37,0%; $P=0,025$), sebbene la media del numero di visite al pronto soccorso per paziente sia risultata più elevata tra i pazienti del gruppo mepolizumab. I costi associati all'assistenza sanitaria sono risultati significativamente

più elevati tra i pazienti del gruppo mepolizumab (US \$11.000 vs US \$7,400, $P < 0,001$), inclusi i costi ambulatoriali (US \$ 6,295 vs US \$ 4,114, $P = 0,002$) e farmaceutici (US \$ 3.044 vs US \$ 1.909, $P < 0,001$).

In accordo ai risultati del presente studio, il burden della patologia asmatica, l'utilizzo delle risorse sanitarie e i costi correlati nel corso dei 12 mesi precedenti l'inizio della terapia con mepolizumab o omalizumab sono risultati più elevati fra i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di mepolizumab. La correlazione tra costi dell'assistenza sanitaria, esacerbazioni e controllo della patologia asmatica è stata precedentemente descritta in uno studio clinico condotto su database nel Regno Unito e negli Stati Uniti, che ha riferito che il costo medio dell'assistenza sanitaria per esacerbazione in pazienti con asma grave non controllata era quasi il doppio di quello riscontrato per pazienti con asma non grave e controllata (US \$911 vs US \$486). Una possibile spiegazione a supporto del burden inferiore della patologia asmatica tra i pazienti del gruppo omalizumab potrebbe essere la presenza in ~ 20% di questi pazienti di orticaria cronica idiopatica; questi pazienti potrebbero aver presentato una forma di asma più lieve, per la quale è stata richiesta una terapia più leggera a base di ICS, meno assistenza e dunque meno costi correlati. Il driver per la prescrizione di mepolizumab o omalizumab è rappresentato dall'entità della riduzione del rischio di esacerbazione e della dose di OCS. A tal proposito, studi clinici caso-controllo hanno dimostrato una riduzione nei tassi di esacerbazione con entrambi i farmaci e una riduzione della dose di mantenimento di OCS con mepolizumab. Inoltre, i risultati di uno studio osservazionale e di un'analisi aggregata di due studi controllati randomizzati hanno mostrato una riduzione della dose di OCS con omalizumab. Nel presente studio, le comorbidità più comunemente riscontrate sono state polipi nasali, sinusite e altre condizioni respiratorie (BPCO), risultate più frequenti fra i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di mepolizumab. Al contrario, le condizioni allergiche (rinite, dermatite atopica e orticaria idiopatica cronica) sono risultate più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di omalizumab. Complessivamente, i dati ottenuti dal presente studio sembrano suggerire che mepolizumab potrebbe essere la scelta terapeutica più idonea per quei pazienti che manifestano una forma di asma grave non controllata. Lo studio presenta comunque una serie di limitazioni: i pazienti in studio non sono rappresentativi dell'intera popolazione degli Stati Uniti; la classificazione di gravità dell'asma per ciascun paziente non era chiaramente definita, rendendo difficile determinare l'appropriatezza della prescrizione del farmaco biologico; l'autorizzazione dell'omalizumab negli Stati Uniti ha preceduto quella del mepolizumab, per cui i clinici presentavano una maggior esperienza nell'uso di omalizumab che potrebbe aver influenzato le abitudini di prescrizione; alcuni pazienti potrebbero non aver ricevuto una terapia di controllo ottimale, che potrebbe aver avuto un impatto sul controllo dell'asma, sull'assistenza sanitaria e sui costi; la natura dello studio potrebbe aver influenzato i risultati; infine, tra i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di omalizumab, il 21,2% presentava orticaria idiopatica cronica, per la quale omalizumab è ugualmente indicato; è possibile che alcuni di questi pazienti presentassero una forma lieve di asma, una ridotta richiesta di assistenza sanitaria e dunque costi inferiori. Al contrario, il 15,3% dei pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di mepolizumab presentava caratteristiche di sindrome ipereosinofila, che potrebbe essere stata associata a una forma di asma più grave, maggior assistenza sanitaria e costi più elevati.

I risultati di questo studio, condotto in un contesto di reale pratica clinica, mostrano che nel corso dei 12 mesi prima della prescrizione i pazienti che sono stati successivamente trattati con mepolizumab hanno presentato un burden della malattia maggiore rispetto a coloro trattati con omalizumab. I pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di mepolizumab hanno, inoltre, richiesto una maggiore assistenza sanitaria con costi più elevati rispetto a coloro che hanno ricevuto una prescrizione di omalizumab.

Riferimento bibliografico: Llanos JP, Bell CF, Packnett E, Thiel E, Irwin DE, Hahn B, Ortega H. Real-world characteristics and disease burden of patients with asthma prior to treatment initiation with mepolizumab or omalizumab: a retrospective cohort database study. *J Asthma Allergy*. 2019 Jan 25;12:43-58.

Parole chiave: asma, burden, assistenza sanitaria, costi, mepolizumab, omalizumab, reale pratica clinica, studio retrospettivo di coorte.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Parametri predittive della mancata risposta o della comparsa di effetti avversi in pazienti naïve trattati con anti-TNF ed affetti da malattia di Crohn attiva: uno studio prospettico, multicentrico e di coorte

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Gli anti-TNF sono efficaci nel trattamento della malattia di Crohn, ma il fallimento del trattamento è comune.

Obiettivo di questo studio è stato quello di identificare i fattori clinici e farmacocinetici che predicono la non risposta dopo 14 settimane di trattamento, la non remissione dopo 54 settimane di trattamento e la comparsa di effetti avversi che portano alla sospensione del trattamento.

Lo studio denominato "terapia personalizzata con anti-TNF nella malattia di Crohn (PANTS)" è stato uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale su pazienti britannici che ha arruolato pazienti affetti da malattia di Crohn attiva, mai trattati con gli anti-TNF. La scelta dell'anti-TNF con cui ciascun paziente è stato trattato è dipesa dal medico curante. Questi pazienti sono stati valutati per 12 mesi o fino alla sospensione del farmaco. Alla visita di baseline sono stati registrati: i dati demografici, l'abitudine al fumo, l'età all'esordio della malattia, la durata della malattia, il comportamento del paziente, l'anamnesi clinica e farmacologica, gli interventi chirurgici pregressi correlati alla malattia. Ad ogni visita successiva (settimana 14, 30 e 54) sono stati annotati: il punteggio di attività della malattia, il peso del paziente, la terapia in corso e gli effetti avversi. È stata anche valutata la concentrazione del farmaco e degli anticorpi anti-TNF. Nel caso di abbandono del trattamento è stata effettuata una visita ad hoc. I pazienti trattati con infliximab sono stati visitati ogni volta che il farmaco è stato infuso. I campioni di sangue e feci sono stati analizzati da un unico laboratorio centralizzato.

Endpoint primario è stata l'individuazione dei pazienti in cui il trattamento è fallito. Sono stati considerati tali i pazienti che non hanno risposto dopo 14 settimane di trattamento, quelli che non sono andati in remissione dopo 54 settimane di trattamento e quelli che hanno abbandonato il trattamento a causa della comparsa di effetti avversi. Per identificare i fattori associati al fallimento del trattamento sono state effettuate analisi di regressione lineare. Gli outcome sono stati valutati attraverso l'uso di endpoint compositi (l'"Harvey Bradshaw index [HBI]" negli adulti and l'"HBI o il "Short Paediatric Crohn's Disease Activity Index [sPCDAI]" nei bambini), l'uso di corticosteroidi, la proteina C-reattiva (CRP). Sono stati considerati pazienti non rispondenti al trattamento a 14 settimane quelli per cui è stato necessario intervenire chirurgicamente, quelli ancora trattati con i corticosteroidi e quelli in cui: la CRP non era sotto 3 mg/L o diminuita di almeno il 50% rispetto alla visita di baseline e l'HBI non era uguale o inferiore a 4 punti o diminuito di almeno 3 punti rispetto alla visita di baseline. La remissione è stata definita come CRP uguale o minore di 3 mg/L e HBI uguale o minore a 4 punti (sPCDAI > 15 punti per i bambini). I pazienti che hanno risposto dopo 14 settimane ma che hanno mostrato una IBD sintomatica (che ha richiesto ulteriori trattamenti) sono stati inclusi tra i pazienti in cui la terapia ha fallito.

Milleseicento dieci pazienti sono stati arruolati tra il 7 marzo 2013 e il 15 luglio 2016. Il 59% è stato trattato con infliximab (il 13% con il biosimilare) e il 41% con adalimumab. Le caratteristiche di baseline dei pazienti trattati con infliximab sono risultate molto differenti da quelle dei pazienti trattati con adalimumab. Alla settimana 14 è stato possibile valutare solo 1241 pazienti dei 1610 pazienti inizialmente arruolati (775 trattati con infliximab e 466 trattati con adalimumab). A questa settimana, il 22% dei pazienti trattati con infliximab e 27% dei pazienti trattati con adalimumab non ha risposto al trattamento. Il 37-34% dei pazienti che hanno risposto inizialmente, sono ricaduti prima della settimana 54. Alla settimana 54, 469 (61%) dei 775 pazienti trattati con infliximab e 295 (67%) dei 441 pazienti trattati con adalimumab erano non responsivi al trattamento. L'associazione più forte con la mancata risposta alla settimana 14 è stata trovata con la concentrazione del farmaco (più bassa nei non

responder) e con la concentrazione degli anticorpi anti-anticorpo (più alta nei non-responder). Per quanto riguarda i pazienti non-responder trattati con infliximab, la non risposta è stata associata anche all'età anziana, all'essere fumatori, al non utilizzo di un immunomodulatore alla baseline, alla concentrazione di albumina ematica bassa e alla conta leucocitaria elevata. Per quanto riguarda i pazienti non-responder trattati con adalimumab, la non risposta è stata associata anche ad un indice di massa corporea alto.

Il determinante più significativo per una non-risposta a 54 settimane è stato lo stato clinico a 14 settimane, dato confermato anche dall'analisi multivariata. Infatti, 137 pazienti hanno continuato la terapia nonostante classificati non-responder alla settimana 14; di questi solo 14 erano in remissione alla settimana 54. Altri fattori associati all'assenza di remissione alla settimana 54 sono risultati essere: BMI, lo stato di fumatore, la concentrazione del farmaco e degli anticorpi anti-farmaco alla settimana 14. Per quanto riguarda i pazienti non andati incontro a remissione e trattati con infliximab, la non remissione è stata associata anche all'età anziana, alle femmina, al non utilizzo di un immunomodulatore alla baseline e alla conta leucocitaria elevata.

L'analisi multivariata ha mostrato che solo la concentrazione del farmaco alla settimana 14 era associata in modo indipendente alla non-risposta alla settimana 14. Considerando la concentrazione del farmaco alla settimana 14, è stata osservata una associazione dose-risposta tra la remissione e la concentrazione plasmatica del farmaco fino a 7 mg/L per l'infliximab e 12 mg/L per adalimumab. Dunque, la concentrazione plasmatica ottimale alla settimana 14 (cioè quella associata alla remissione alla settimana 54) è stata 7 mg/L per l'infliximab e 12 mg/L per adalimumab.

Gli autori hanno messo a punto 2 modelli diagnostici per predire la non remissione alla cinquantaquattresima settimana di trattamento. Il primo modello ha cercato di predire la risposta solo sulla base dei fattori osservati alla visita di baseline, ma il modello ha mostrato un valore diagnostico molto limitato. Il secondo modello ha utilizzato non solo i fattori osservabili alla visita di baseline, ma anche i dati farmacocinetici della settimana 14 e questo modello ha mostrato una predittività buona: AUC=0,814 (95% CI 0,76-0,87) per i pazienti trattati con infliximab e AUC=0,75 (95% CI 0,68-0,83) per i pazienti trattati con adalimumab. Eventi avversi seri (ad esclusione dell'aggravarsi della malattia) sono stati osservati nel 18% dei pazienti trattati con infliximab e nel 15% di quelli trattati con adalimumab. Eventi avversi che hanno portato all'abbandono del trattamento sono stati osservati nell'8,8% dei pazienti trattati con infliximab e nel 6,4% di quelli trattati con adalimumab. Cinque pazienti sono morti: 4 per sepsi e 1 per malnutrizione dipendente dalla malattia. Quattro dei 5 pazienti venivano co-trattati con steroidi e 1 con azatioprina.

Infezioni serie sono state riportate in 38 dei 955 pazienti (4,0%; 95% CI 2,8-5,4) trattati con infliximab, inclusi 3 pazienti con tubercolosi attiva, e in 21 dei 655 pazienti (3,2%; 95% CI 2,0-4,9) trattati con adalimumab (nessuna tubercolosi attiva). Nel 3,1% (95% CI 2,0-4,9) dei pazienti trattati con infliximab sono state osservate reazioni entro 24 ore dall'infusione dopo una mediana di 5 settimane dall'inizio del trattamento. Queste reazioni sono associate ad un alto titolo di anticorpi anti-farmaco (la mediana delle unità arbitrarie del titolo anticorpale nei pazienti con reazione vs quelli senza reazione è uguale a 96 vs 8 ($p=0,0037$)). Lo stesso tipo di reazioni sono state osservate nel 4,3% (95% CI 2,9-6,2) dei pazienti trattati con adalimumab. In questo caso, la mediana di insorgenza è stata di 14 settimane dall'inizio del trattamento e le reazioni non sono associate ad una risposta anticorpale. La diversa immunogenicità dei due farmaci è confermata dal fatto che, alla settimana 54, la presenza di anticorpo anti-farmaco è stata osservata nel 63% dei pazienti trattati con infliximab e nel 29% dei pazienti trattati con adalimumab. L'uso di immunomodulatori è risultato il fattore protettivo maggiore per la risposta anticorpale del paziente al farmaco (HR 0,39 e 0,44 per infliximab e adalimumab).

Negli studi TAXIT e TAILORIX non è stata osservato un aumento di risposta in seguito ad un incremento della dose di anticorpi. Questo risultato potrebbe essere spiegato dall'inclusione in questi studi di pazienti dopo che era già stata effettuata l'induzione della risposta. La bassa frequenza di risposta anticorpale all'adalimumab potrebbe essere dovuta non solo al diverso grado di umanizzazione ma anche alla somministrazione sottocutanea ogni 2 settimane, secondo la teoria della discontinuità relativa alla risposta immunitaria. L'associazione di un farmaco immunomodulante potenzia la risposta agli anti-TNF.

Lo studio presenta alcuni limiti: la definizione di inefficacia del trattamento è pragmatica ed include anche l'utilizzo dei glucocorticoidi; la valutazione di efficacia non è stata dedotta dai

risultati endoscopici (da questo punto di vista la mancata risposta potrebbe essere sottostimata); il numero di visite è piccolo e il numero di valutazioni per i pazienti trattati con adalimumab è inferiore a quello dei pazienti trattati con infliximab.

Questo studio, conferma che gli anti-TNF falliscono in un gran numero di pazienti affetti da malattia di Crohn e dimostra che il fallimento è predetto da basse concentrazioni plasmatiche di farmaco, dovute, almeno in parte, alla produzione da parte del sistema immunitario del paziente di anticorpi anti-anticorpo. Dunque, sono richiesti nuovi studi clinici per capire se la risposta al trattamento può essere migliorata da regimi di trattamento personalizzati che prevedano l'aumento del dosaggio del farmaco.

Conflitti di interesse: la maggior parte degli autori dichiara di avere ricevuto soldi da numerose case farmaceutica e di far parte di numerosi advisory board. Lo studio è stato finanziato dalla Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, alcune associazioni e alcune case farmaceutiche. I finanziatori dello studio non hanno avuto un ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati e nella stesura del manoscritto.

Parole chiave: studio prospettico osservazionale, anti-TNF, malattia di Crohn, studio PANTS

Riferimenti bibliografici

Kennedy NA et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;4(5):341-353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3.

Associazione tra infezione alle vie urinarie da resistenza acquisita di *Escherichia coli* a fluorochinoloni e consumo di antibiotici a livello locale: uno studio di popolazione caso-controllo

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Le infezioni del tratto genito-urinario sono molto comuni sia in ambiente ospedaliero che extra-ospedaliero e, spesso, sono causate da batteri resistenti. Il continuo aumento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza rappresenta oramai una realtà anche se, ad oggi, non sono state ancora ben definite le dinamiche alla base e a ciò va aggiunto anche il fatto che pochi studi sono stati condotti con lo scopo di verificare l'eventuale correlazione tra la selezione di ceppi resistenti e peculiari caratteristiche individuali a/o ambientali; in effetti, ad oggi non è stata ancora ben approfondita l'associazione tra il consumo di una particolare classe di antibiotici nell'ambito di una comunità e il rischio di infezioni antibiotico-resistenti in soggetti precedentemente non trattati con gli stessi antibiotici. Studi condotti in precedenza hanno evidenziato che la resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni sia fortemente associata ad un utilizzo personale recente di antibiotici.

Sulla base di tali considerazioni, tale studio ha verificato come il consumo di fluorochinoloni a livello di comunità possa influire sulla probabilità di acquisire infezioni sostenute da *Escherichia coli* fluorochinoloni-resistente, controllando per alcune variabili, quali il consumo personale di antibiotici ed altri fattori di rischio per infezioni da batteri farmaco-resistenti.

A tale scopo è stato condotto uno studio di popolazione caso-controllo per verificare l'associazione tra consumo di fluorochinoloni a livello di comunità e la probabilità di individuare a livello urinario *E.coli* resistenti. Tale studio è stato condotto tra i membri adulti dei servizi sanitari del Clalit (Clalit Health Services; CHS) che è il maggiore sistema sanitario presente in Israele dotato di una rete composta da 14 ospedali e più di 1400 medici di medicina generale e specialisti sparsi sull'intero territorio. Il sistema Israeliano assicura che ogni cittadino riceva la copertura sanitaria scegliendo tra quattro fornitori (tra cui il Clalit). Il Clalit copre, infatti, il 53% dell'intera popolazione; i membri del CHS sono eterogenei per età, etnia, stato socioeconomico e sono rappresentativi dell'intera popolazione israeliana. Dallo studio sono stati esclusi paesi e villaggi con meno di 3000 abitanti e aree geografiche con meno di 60 utenti del CHS. Dallo studio, inoltre, sono stati esclusi soggetti di età < 18 anni e compresa tra 18-21

(questi perché hanno l'obbligo di arruolarsi al servizio militare e pertanto non ricevono l'assistenza del CHS), pazienti residenti presso case di cura e ospedalizzati, donne in gravidanza, soggetti dializzati o sottoposti a radio- o chemioterapia, trapiantati o trattati con farmaci immunosoppressori o antineoplastici nell'anno precedente. I dati clinici ed amministrativi sono stati raccolti dal CHS data warehouse. I dati per paziente, in forma anonima, sono stati raccolti dalla cartella clinica elettronica, diagnosi di dimissione ospedaliera, prescrizione farmaceutica e dati di laboratorio. I dati demografici, inclusi i dati geograficamente codificati, sono stati raccolti tramite l'Ufficio Centrale Israeliano di statistica e il Ministero degli affari interni. Il Comitato Etico del CHS ha approvato il protocollo dello studio. Sono state utilizzate tre schemi di studio uno con disegno caso-caso-controllo e l'altro caso-controllo-controllo con analisi a più livelli per confrontare caratteristiche a livello di singolo paziente e cluster di pazienti. L'ipotesi di studio è stata verificata mediante un classico disegno caso-controllo, pertanto i soggetti con urino coltura contenente E.coli fluorochinoloni-resistente (FQ-R E coli) (casi) sono stati confrontati con pazienti (controlli) con urino coltura con E.coli sensibile (FQ-S E coli) (Studio 1). Inoltre, sono stati utilizzati due ulteriori paia di confronti per ogni genere al fine di verificare la grandezza di errori intrinseci correlati all'identificazione di batteri resistenti vs sensibili in costanza di trattamento antibiotico. Sono stati poi confrontati pazienti con FQ-R E coli con controlli con urino coltura sterile (Studio 2). Lo studio 3 è stato condotto per identificare eventuali determinanti associati ad infezioni urinarie FQ-S E coli considerati anche fattori predisponenti per i soggetti con FQ-R E coli dello studio 2. Sono stati cercati tutti i campioni di urino coltura inviati dai clinici ai laboratori del CHS. Sono stati inclusi nello studio tutti gli isolati solo con crescita di E coli e quelli sterili (senza patogeni). Tenendo conto dell'obiettivo del presente studio, ovvero verificare il meccanismo alla base della diffusione del fenomeno dell'antibiotico resistenza, sono state incluse colture batteriche con più di 10⁴ unità formante colonia per ml di E coli. La sensibilità è stata appurata utilizzando le card di identificazione Vitek GN e AST-N098 e l'apparato Vitek II. Un evento di E coli positivo, sia fluorochinolone resistente che sensibile è stato così definito: crescita di E coli, più di 30 giorni trascorsi da qualsiasi ricovero ospedaliero, più di 30 giorni trascorsi dall'evento precedente o meno di 30 dal precedente isolamento di E coli, ma con una resistenza diversa. Un evento sterile è stato definito in caso di campione con assenza di crescita batterica inclusi i successivi campioni fino alla fine del 30esimo giorno. L'età all'evento è stata raggruppata in quattro categorie: 22-40 anni (fissata come categoria di riferimento per l'analisi multivariata), 41-65, 66-75 e più di 75. L'etnia è stata classificata in tre categorie: Araba, Ebraica ortodossa, Ebraica non ortodossa. L'indice di massa corporea (body mass index - BMI), espresso in kg/m² è stato calcolato sulla base dell'ultima misura sia del peso che dell'altezza prima dell'evento. Il carico di morbilità è stato calcolato mediante il sistema Adjusted Clinical Group (ACG) per la valutazione del case-mix territoriale e distribuito in tre categorie. Tutti i ricoveri ospedalieri, tranne quelli psichiatrici, avvenuti nei 365 giorni precedenti l'evento positivo sono stati registrati come possibili fattori confondenti non misurabili. L'acquisto di fluorochinoloni è stato registrato come dose definita giornaliera (defined daily dose - DDD) nell'anno precedente l'evento. Mediante la classificazione anatomica, terapeutica e chimica (ATC) sono stati individuati i fluorochinoloni (J01M) dispensati dalle farmacie del territorio. Il consumo personale di fluorochinoloni è stato classificato in 5 categorie: 0, 0,1-5, 5,1-10, 10,1-20 e ≥ 20 ,1 DDD. In Israele l'acquisto di antibiotici da banco è illegale e pertanto, come variabile, non è stata considerata poiché verosimilmente inesistente. Al fine di validare i dati di acquisto, le quantità, la reale indicazione clinica per l'uso prolungato di antibiotici, sono stati arruolati 5 distinti supervisori per revisionare i casi dei primi 200 consumatori di antibiotici in ogni distretto. Relativamente alle covariate per comunità di soggetti, è stato considerato lo stato socio economico categorizzato in 4 gruppi (sulla base dell'Ufficio centrale di statistica): basso, medio-basso, medio-alto, alto. La densità di popolazione per area geografica è stata categorizzata in quintili di 1000 persone per 1 km² e raggruppati nei seguenti quintili: 0-3, 4-7, 8-10, 11-15 e 16-60. Per controllare potenziali differenze non misurabili in comunità con bassa vs alta copertura del CHS è stata calcolata la proporzione di soggetti coperti in ogni specifica area geografica. Tale variabile è stata categorizzata nei seguenti quartili: $\geq 0,62$, 0,51 - 0,61, 0,39 - 0,50 e $\leq 0,38$. L'esposizione è stata definita come consumo di comunità di fluorochinoloni per area geografica. Il consumo di fluorochinoloni è stato calcolato come il totale acquistato tramite CHS nei 365 giorni prima dell'evento espresso in DDD per 1000 persone residenti in una specifica comunità (DDD/1000 persone die). Il consumo è stato

calcolato per tutti e 4,3 milioni di persone registrate nel CHS dal 2010 al 2014. Il consumo di fluorochinoloni a livello di comunità è stato categorizzato nei seguenti quintili: 0-0,87, 0,88-1,18, 1,19-1,51, 1,52-1,95 e $\geq 1,96$ DDD. Il consumo più basso è stato considerato ai fini dell'analisi statistica come gruppo di riferimento. Le analisi sono state condotte separatamente per genere. Nel confronto demografico è stato utilizzato il test del X² e per confrontare le medie tra gruppi il t di Student. Per il confronto di variabili tra gruppi è stato utilizzato il test ANOVA ad una via o il Kruskal-Wallis a seconda della distribuzione. Tutte le variabili risultate significative all'analisi univariata sono state poi considerate per la multivariata. Per la multivariata è stata utilizzata una regressione logistica a due livelli gerarchici con i singoli pazienti innestati a livello di comunità per calcolare l'odds ratio (OR) associato a FQ-R E coli come variabile binaria, correggendo per potenziali fattori di confondimento sia a livello di paziente che di comunità. L'OR mediano (mOR) e l'intervallo dell'80% dell'OR (IOR80) sono stati utilizzati per quantizzare le covariate a livello di cluster per la regressione logistica a livelli multipli. Il limite inferiore dell'mOR è pari ad 1 ed indica che non vi è differenza tra gruppi in termini di probabilità di FQ-R E coli. Inoltre, è stata usata la varianza del consumo di fluorochinoloni come effetto fisso o random per calcolare l'IOR80 al fine di verificare se essa rappresenta una parte considerevole della variazione di FQ-R E coli tra diversi clusters. Se l'intervallo è stretto e non contiene l'unità, la variazione tra aree è bassa e indica che l'effetto dell'esposizione è significativo. Le variabili con effetto sul rischio di infezioni da batteri resistenti sono state incluse come potenziali fattori confondenti. Per separare ulteriormente i possibili effetti del consumo di fluorochinoloni personale da quello di comunità, è stata condotta un'analisi post-hoc per sottogruppi di pazienti che non avevano ricevuto fluorochinoloni in un anno dalla coltura indice. L'analisi è stata condotta su dati di 1733 aree geografiche. 6.878.862 sono risultati residenti in comunità, pari all'83% della popolazione totale israeliana e 3.164.276 (46%) membri del CHS. Nel periodo compreso tra il 2010 e 2014 circa 5 milioni di campioni di urine sono stati raccolti dai laboratori del CHS. Di 2.572.007 eventi eleggibili, 340.783 (13%) sono risultati positivi a E coli e 2133283 (83%) non hanno mostrato presenza di patogeni; solo il 4% è risultato positivo ad altri batteri. Dei 340.783 campioni risultati positivi a E coli, 300.105 (88%) sono stati inclusi nell'analisi finale di cui il 90% relativi a soggetti di sesso femminile. Il numero di eventi FQ-R E coli è stato pari a 45.427 (16,8%) di cui il 29,5% relativo a soggetti di sesso maschile. Un'elevata proporzione di pazienti di sesso femminile con FQ-R E coli è risultato di età >75 anni; inoltre, soggetti con FQ-R E coli hanno mostrato un più elevato grado di comorbidità, un numero più elevato di ospedalizzazioni e una più elevata prevalenza di ricovero presso case di cura nell'anno precedente. Il consumo personale di fluorochinoloni è risultato associato allo sviluppo di resistenza: tra le donne con FQ-R E coli, il 58% aveva ricevuto fluorochinoloni nell'anno precedente l'evento; solo il 20% nel gruppo FQ-S E coli e il 16% nel gruppo sterile aveva assunto fluorochinoloni nell'anno precedente. La prevalenza d'uso precedente di fluorochinoloni tra sessi è risultata simile. Le donne con FQ-R E coli sono risultate residenti presso comunità ad elevata densità di popolazione. Il consumo medio di fluorochinoloni nell'intera popolazione è stato pari a 1,51 DDD/1000/die (Deviazione Standard - DS 0,7); nelle donne con FQ-R E coli, il consumo medio di fluorochinoloni per area geografica è stato di 1,7 DDD/1000/die. Tra gli uomini, il consumo medio è stato pari a 1,6 DDD/1000/die (DS 0,6) nel gruppo FQ-R E coli. Le covariate per paziente considerate nella multivariata sono state: età, residenza presso case di cura, etnia, BMI, punteggio di comorbidità, numero di ospedalizzazioni nell'anno precedente e consumo personale di fluorochinoloni. Le variabili per cluster sono state: stato socio economico, densità di popolazione, proporzione di soggetti assicurati dal CHS e consumo di fluorochinoloni nell'anno precedente. Il consumo personale di fluorochinoloni è risultato associato fortemente, in maniera dose-dipendente, con l'isolamento di FQ-R E coli sia negli uomini che nelle donne. Gli OR sono risultati simili dal confronto di soggetti con FQ-R E coli e quelli con urino colture sterili. Anche a livello di gruppo, l'aumento dell'utilizzo di fluorochinoloni è risultato associato ad un aumentato rischio di FQ-R vs FQ-S E coli. Gli OR tra uomini e donne sono risultati comparabili con una dose dipendenza in entrambi i sessi. Tra i soggetti di sesso femminile, inoltre, l'OR di crescita di FQ-R E coli è risultato aumentato proporzionalmente al consumo di fluorochinoloni. Infine, nello studio 3 è emerso che l'aumento del consumo dei fluorochinoloni è associato ad un ridotto rischio di crescita di FQ-S E coli. L'analisi ha mostrato, inoltre, una moderata eterogeneità tra comunità in termini di infezioni acquisite da FQ-R E coli mOR 1,30 (Intervallo di Confidenza - IC95% 1,02 - 1,44) tra le donne

e 1,35 (IC95% 1,02 – 1,53) tra i soggetti di sesso maschile. L'eterogeneità di cluster per FQ-S E coli è risultata più bassa e in tale confronto il consumo di antibiotici fluorochinoloni non ha pesato in maniera significativa sulla variazione in termini di IOR80 (0,68 – 1,09). Dall'analisi post hoc, ristretta su pazienti non trattati nell'anno precedente con fluorochinoloni, gli OR per l'associazione tra consumo di fluorochinoloni e crescita di FQ-R vs FQ-S E coli tra donne e uomini sono stati 1,10 (IC 95% 0,99-1,21), 1,31 (1,19 – 1,46), 1,38 (1,24 – 1,53) e 1,47 (1,33 – 1,65) per i quattro quintili di aumento del consumo dei fluorochinoloni rispetto al primo (basso consumo di antibiotici).

In conclusione i risultati dello studio hanno evidenziato e quantificato l'associazione tra il consumo di antibiotici in una particolare area geografica e l'aumentato rischio di sviluppare resistenza in un'intera comunità. Tali dati dovrebbero suggerire un rafforzamento delle diverse iniziative volte ad un utilizzo appropriato degli antibiotici. Sicuramente sono necessari ulteriori studi condotti con l'obiettivo di quantificare e verificare l'efficacia di tali interventi che incoraggiano un utilizzo più prudente di tali farmaci in diversi settings, quale quello ospedaliero, ma anche veterinario e agricolo.

Riferimento bibliografico: Low M, Neuberger A, Hooton TM, Green MS, Raz R, Balicer RD, Almog R. Association between urinary community-acquired fluoroquinolone-resistant Escherichia coli and neighbourhood antibiotic consumption: a population-based case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2019 Apr;19(4):419-428. doi:10.1016/S1473-3099(18)30676-5. Epub 2019 Mar 4. PubMed PMID: 30846277.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Parole chiave: antibiotico-resistenza, fluorochinoloni, infezioni resistenti

Il consumo di melagrana riduce il peso e la composizione del peso corporeo? Review sistematica e meta-analisi degli studi clinici

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Diversi studi suggeriscono che alcuni nutraceutici e cibi funzionali, tra cui il tè verde, i semi di lino e il mirtillo rosso, possono svolgere un ruolo positivo nella gestione dell'obesità; condizione in costante crescita in diverse parti del mondo. In accordo con la WHO l'obesità e le sue relative complicanze, ipertensione, diabete mellito di tipo II, dislipidemie e cancro, incidono marcatamente sui costi pubblici; perciò gli interventi nella gestione di questa condizione, che affiancano la convenzionale farmacoterapia e la chirurgia, con modificazioni nello stile di vita sono auspicabili nell'ottica anche di ridurre la spesa pubblica.

A questo proposito la melagrana (*Punica granatum*) è considerato un alimento funzionale con note proprietà ipotensive, ipocolesterolemizzanti ed antiaterosclerotiche, molto ricca in composti fenolici dalle note proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Nei frutti sono presenti anche importanti quantità di ellagitannini, proantocianidine e nei semi acidi grassi saturi (acido palmitico e stearico) ed insaturi (acido linoleico).

A dispetto dei numerosi studi preclinici e clinici, i dati della letteratura sui benefici della melagrana nella gestione del peso corporeo sono ancora confusi; dunque gli autori di questo lavoro si sono prefissi l'obiettivo di eseguire una analisi critica nell'ottica di valutare gli effetti clinici sul peso e sull'indice di composizione corporea (BMI).

Sono stati selezionati 13 studi clinici, pubblicati tra il 2005 ed il 2017, su un totale di 513 pazienti di età superiore a 18 anni (range tra 30-69 anni).

Nell'insieme gli studi analizzati non mostrano significativa eterogeneità, tuttavia sono stati presi in esame anche sottogruppi, per valutare l'effetto del tipo di supplementazione con melagrana (succo, estratto o aceto), della durata di trattamento (2 a 26 settimane) e dello status di BMI al momento dell'arruolamento.

La presente disamina non evidenzia significativi effetti sul peso corporeo, sul valore del BMI e della circonferenza vita.

L'analisi dei sottogruppi mette in evidenza un effetto più marcato nei soggetti obesi, ma comunque non significativamente differente dal placebo, per quanto riguarda il valore del BMI.

Analizzando poi i diversi tipi di supplementazione, emerge che l'uso dell'estratto di melagrana mostra la maggiore tendenza a ridurre il peso corporeo e la composizione, ma senza arrivare alla significatività.

Infine la valutazione della composizione della percentuale di grasso, nei 5 studi clinici inseriti nella meta-analisi, non rivela significative differenze rispetto al placebo.

Questi risultati contrastano con le evidenze precliniche disponibili in letteratura e con la presenza degli ellagitannini, capaci di influenzare il metabolismo degli acidi grassi inibendo le lipasi pancreatiche e l'assorbimento dei grassi; a questi effetti si aggiunge anche la capacità, simile alla sibutramina, di sopprimere l'appetito e aumentare i livelli di adiponectina.

Acido ellagico, ellagitannini e punicalagina hanno anche effetti positivi sulla composizione del microbiota intestinale, favorendo la fermentazione dei carboidrati e quindi la produzione degli acidi grassi a corta catena, tra cui propionato e butirato.

Alcune limitazioni dello studio, che potrebbero spiegare in parte il contrasto con la letteratura disponibile, sono rappresentate dal fatto che solo in pochi studi inclusi nella disamina la valutazione del peso corporeo e del BMI erano tra gli endpoint primari; per cui le misurazioni acquisite potrebbero essere poco precise. Altra limitazione potrebbe essere rappresentata dalla breve durata dei protocolli di trattamento, solo in 4 dei 13 studi i tempi di trattamento erano superiori a 12 settimane; infine la maggior parte degli studi non prende in considerazione la tipologia della dieta e l'attività fisica.

Pertanto future studi in cui viene analizzato l'impatto sul peso corporeo dovranno essere presi in considerazione, possibilmente condotti su numeri più grandi di pazienti e per periodi di trattamento maggiori.

Parole chiave: melagrana, obesità, BMI, perdita del peso corporeo.

Autori: Gheflati A, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Heidari Z, Salehi-Abargouei A, Nadjarzadeh A. Does pomegranate consumption affect weight and body composition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Phytother. Res.* 2019 Mar 18. doi: 10.1002/ptr.6322.

Continuazione contro interruzione del trattamento per la demenza grave: in programma uno studio clinico randomizzato, pragmatico in aperto, per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico continuo in pazienti con demenza grave (STOP-DEM)

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

La demenza è un disordine cronico mentale progressivo che coinvolge le funzioni corticali superiori, compresi cognizione e comportamento, conducendo il paziente a disabilità e incapacità di svolgere le comuni attività di vita quotidiana. Il principale fattore di rischio per la malattia è l'età. La Malattia di Alzheimer e altri tipi di demenze, rappresentano una importante preoccupazione per la salute pubblica, soprattutto a causa della sua crescente prevalenza, della cronicità, dell'onere a carico dei caregivers e degli alti costi personali e finanziari necessari per la cura. Una recente previsione ha predetto circa 14 milioni di casi in Europa entro il 2050.

Non ci sono cure per la Malattia di Alzheimer, ma molte linee guida raccomandano il trattamento farmacologico per alleviare i sintomi e ritardare la progressione della malattia. Gli inibitori delle acetilcolinesterasi, quali donepezil, galantamina, rivastigmina e tacrina, sono approvati per la gestione della demenza lieve o moderata. La memantina, un agonista recettoriale del N-metil-D-asparato (NMDA), è approvata per il trattamento della Malattia di Alzheimer moderata o severa, ma tali farmaci sono utilizzati off-label anche per altri tipi di demenza (demenza mista e demenza vascolare), nonché per la demenza severa. Gli agenti farmacologici disponibili per trattare i problemi associati alle demenze presentano diversi livelli di evidenza a supporto della loro efficacia. Precedenti studi hanno dimostrato che gli inibitori delle acetilcolinesterasi (con o senza memantina) generano piccoli miglioramenti a breve termine nella funzione cognitiva dei pazienti con demenza da lieve a moderata, che può condurre a cambiamenti statisticamente significativi, ma solo relativamente a miglioramenti clinici marginalmente significativi nella funzione cognitiva e punteggi di valutazione globale.

Inoltre, questi farmaci forniscono benefici minimi a coloro che hanno una malattia grave, ricevono un trattamento a lungo termine e che sono anziani. Vi sono prove molto limitate a supporto della difficile decisione di continuare o interrompere il trattamento durante la progressione di malattia. Gli inibitori delle colinesterasi possono anche causare effetti avversi, i quali aumentano attraverso un meccanismo dose-dipendente. Gli effetti avversi sono anche due volte maggiori in pazienti con più di 85 anni rispetto a soggetti più giovani. In particolare, la stimolazione colinergica porta ad un rischio aumentato da due a cinque volte per gli effetti avversi gastrointestinali, neurologici e cardiovascolari, i più gravi sono la perdita di peso, la debolezza e la sincope.

Tuttavia, l'impatto della continuazione del trattamento dopo la progressione verso la malattia grave non è noto. L'obiettivo principale di questo protocollo di studio è valutare l'effetto e la sicurezza della persistenza del trattamento con inibitori delle colinesterasi (con o senza memantina) nei pazienti con demenza grave.

Questo studio clinico randomizzato, pragmatico, in aperto con valutatori in cieco determinerà l'efficacia della persistenza del trattamento farmacologico in pazienti con demenza avanzata. Sono stati arruolati 302 pazienti in ambito extra ospedaliero o ospedaliero con demenza grave, morbo di Alzheimer, con o senza una diagnosi coesistente di demenza vascolare. In particolare, a differenza di precedenti studi clinici, sono stati inclusi pazienti con un punteggio ≤ 10 nel test neuropsicologico Mini-Mental State Examination, che hanno ricevuto un precedente trattamento con un inibitore della colinesterasi (con o senza memantina) per almeno 3 mesi. Tali pazienti saranno randomizzati per continuare o interrompere il trattamento farmacologico. Il follow-up sarà di 12 mesi o fino al raggiungimento dell'endpoint primario. L'endpoint primario è l'ingresso nell'assistenza istituzionale e nella progressione della disabilità, definita come una perdita di 2 delle 4 funzioni di base, o 6 delle 11 funzioni strumentali, secondo la Bristol Activity of Daily Living Scale a 12 mesi. I risultati secondari sono individuati nei cambiamenti dello stato funzionale e cognitivo dei pazienti, la loro qualità di vita e il grado di onere che grava sui caregiver.

L'attuale studio clinico pragmatico valuterà quindi solo i pazienti con demenza grave a causa di Malattia di Alzheimer, con o senza malattia vascolare subcorticale vascolare e confronterà l'efficacia della persistenza al trattamento farmacologico rispetto alla cessazione del trattamento nel periodo di istituzionalizzazione e/o disabilità funzionale. Supponendo che la qualità della vita di un paziente sia migliore a casa che in una residenza sanitaria assistenziale, consideriamo l'ammissione alla residenza sanitaria assistenziale come misura di esito, perché è considerata un evento da ritardare il più a lungo possibile dalle prospettive dei pazienti e delle loro famiglie.

È atteso che i risultati di questo studio consentano di indentificare se esiste un impatto clinico rilevante per i pazienti e gli operatori sanitari tra la persistenza o l'interruzione del trattamento farmacologico della demenza.

Parole chiave: demenza, inibitori dell'acetilcolinesterasi, persistenza, interruzione, trial randomizzato controllato.

Conflitti d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Soler A, Amer G, Leiva A, Ripoll J, Llorente M, Leiva A, Taltavull JM, Molina R, Llobera J. Continuation versus discontinuation of treatment for severe dementia: randomized, pragmatic, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy of continuing drug treatment in patients with severe dementia (STOP-DEM). BMC Geriatr. 2019 Apr 11;19(1):101. doi: 10.1186/s12877-019-1122-2.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Sicurezza ed efficacia di uno stent coronarico ultrasottile a rilascio di sirolimus per il trattamento di lesioni aterosclerotiche (TALENT): uno studio clinico multicentrico prospettico controllato randomizzato

A cura della Dott.ssa Debora Collotta e Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli ultimi anni si è arrivati ad una riduzione degli esiti avversi in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea grazie allo sviluppo tecnologico degli stent coronarici, che ha determinato una riduzione dello spessore sia della struttura che del polimero, un miglioramento della tipologia di leghe metalliche utilizzate e della biocompatibilità del rivestimento, ed anche un'ottimizzazione della cinetica di rilascio del farmaco. Gli stent di seconda generazione, rispetto a quelli di prima generazione, sono associati a tassi di restenosi più bassi con conseguente riduzione significativa del numero di complicanze trombotiche. Una meta-analisi, pubblicata nel 2018 (Bangalore S. et al. *Circulation* 2018; 138: 2216–26), ha dimostrato che gli stent ad eluizione di farmaco con maglie metalliche ultrafini (spessore <70 µm) determinavano una maggiore riduzione dell'incidenza di target-lesion failure rispetto a nuovi stent di maggior spessore. Il Supraflex è uno stent coronarico a rilascio di sirolimus in un breve periodo di tempo (48 giorni), costituito da una lega di cobalto-cromo, ricoperta da un polimero biodegradabile, e da maglie metalliche di spessore pari a 60 µm. Questo stent, pur presentando un'efficacia clinica paragonabile agli attuali stent presenti sul mercato, non è stato fino ad oggi valutato in una sperimentazione clinica randomizzata.

Scopo del presente studio clinico randomizzato è stato quello di confrontare l'efficacia clinica di Supraflex, stent a rilascio di sirolimus, rispetto a Xience, stent a rilascio di everolimus (con maglie metalliche di spessore pari a 81 µm), con un rivestimento polimerico resistente, per il trattamento delle lesioni aterosclerotiche.

Lo studio clinico TALENT multicentrico, prospettico, controllato, randomizzato, in singolo cieco è stato eseguito su tutti i pazienti eleggibili, arruolati in 23 ospedali o centri clinici in Europa (Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Spagna, Bulgaria, Ungheria e Italia). Come criteri di inclusione per l'impianto dello stent coronarico sono stati scelti i seguenti: età \geq 18 anni, una o più stenosi dell'arterie coronariche, pari al 50% o maggiore in un'arteria coronaria nativa; trapianto della vena safena o bypass con condotto arterioso con un diametro del vaso di riferimento di 2,25-4,50 mm. Sono stati inclusi nello studio tutti i tipi di lesione delle arterie coronariche, senza nessuna restrizione in termini di numero di stent, lesioni e vasi trattati, lunghezza delle lesioni e posizione anatomica. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) all'impianto dello stent Supraflex ad eluizione di sirolimus o a quello di Xience a rilascio di everolimus. L'endpoint primario è stato valutare l'efficacia clinica di non-inferiorità di un composito di eventi dipendenti dal dispositivo, quali morte cardiaca, infarto del miocardio dovuto a lesione sul vaso trattato, o rivascolarizzazione della lesione target evidenziata clinicamente, fra i due gruppi a 12 mesi dall'intervento. L'endpoint secondario è stato valutare la trombosi da stent ed un composito di eventi dipendenti dal paziente, quali tutte le cause di morte, infarto del miocardio, rivascolarizzazione, infarto del miocardio dovuto a lesione sul vaso trattato e rivascolarizzazione della lesione target evidenziata clinicamente.

Tra il 21 ottobre 2016 e il 3 luglio 2017, un totale di 1435 pazienti con 2076 lesioni sono stati assegnati casualmente all'impianto dello stent Supraflex (720 pazienti con 1046 lesioni) o a quello di Xience (715 pazienti con 1030 lesioni). Hanno ritirato il consenso a partecipare allo studio, prima dei 12 mesi dall'impianto 11 soggetti del gruppo Supraflex (1,5%) e 7 pazienti del gruppo Xience (1%). A 12 mesi dall'intervento, l'endpoint primario è stato evidenziato in 35 soggetti (4,9%) del gruppo Supraflex e in 37 pazienti (5,3%) del gruppo Xience (differenza assoluta -0,3%, IC95%:-2,6-2,0; p non-inferiorità<0,0001 p superiorità<0,801). È, inoltre, risultata paragonabile nei due gruppi la frequenza di eventi quali morte cardiaca, o infarto miocardio dovuto a lesione sul vaso trattato, o rivascolarizzazione della lesione target, evidenziata clinicamente. Al termine dei 12 mesi dall'impianto, non sono state rilevate differenze in termini di probabile o evidente trombosi da stent fra i due gruppi. Nel gruppo Supraflex, si sono però riscontrati due inspiegabili decessi, attribuiti a possibile trombosi da stent. Inoltre, ci sono stati 18 morti per tutte le cause senza differenze significative di morte cardiaca tra i due gruppi. In particolare, 7 soggetti del gruppo Supraflex e 2 pazienti nel

gruppo Xience sono deceduti per altre cause (ad es. cancro, sepsi e polmonite). Stratificando i pazienti in sottogruppi in base ad un composito di eventi dipendenti dallo stent, si è evidenziata paragonabile efficacia clinica fra Supraflex e Xience, eccetto nel trattamento dei piccoli vasi ($\leq 2,75$ mm), dove Supraflex ha mostrato una riduzione del rischio relativo pari al 20%.

In conclusione, lo stent Supraflex, con rivestimento in polimero biodegradabile e con struttura ultrasottile, dopo 12 mesi dall'impianto, non è risultato inferiore allo stent Xience, con rivestimento polimerico resistente, risultando un efficace e sicuro dispositivo a rilascio di farmaco nella pratica clinica.

Il *commentary* di accompagnamento sottolinea che nello studio clinico TRIAL lo stent Supraflex non è risultato inferiore a Xience per quanto concerne l'endpoint composito (morte cardiaca, infarto miocardio dovuto a lesione del vaso trattato, o rivascolarizzazione della lesione target) in riferimento allo stent a 12 mesi dall'impianto, sia nella popolazione intention-to-treat (35 [4,9%] dei 720 soggetti del gruppo Supraflex versus 37 [5,3%] dei 715 pazienti del gruppo Xience; $p_{\text{non-inferiorità}} < 0,0001$, $p_{\text{superiorità}} = 0,801$) che nell'analisi per protocollo (23 [3,5%] di 660 soggetti del gruppo Supraflex versus 30 [4,4%] di 685 pazienti del gruppo Xience; $p_{\text{non-inferiorità}} < 0,0001$, $p_{\text{superiorità}} = 0,41$). Tuttavia, questi risultati fanno sorgere alcuni quesiti.

La prevalenza di successo del dispositivo per lesione si è rivelata significativamente inferiore nel gruppo Supraflex rispetto al gruppo Xience (973 [97,6%] di 997 lesioni versus 998 [99,5%] di 1003 lesioni; $p = 0,0003$). Questa differenza sembra essere principalmente dovuta a un crossover verso lo stent di paragone (in 7 su 23 centri ospedalieri), essendo meglio conosciuto dai clinici quando la procedura d'impianto diventa più difficoltosa.

Inoltre, pur essendo la prevalenza di morte per tutte le cause risultata significativamente più alta nel gruppo Supraflex rispetto al gruppo Xience (2,0% versus 0,6%, $p = 0,019$), bisogna considerare che lo studio potrebbe non avere la potenza campionaria corretta per l'analisi della mortalità essendo la mortalità nel gruppo Xience eccezionalmente bassa. D'altra parte, l'analisi per protocollo sui 1345 pazienti (660 soggetti nel gruppo Supraflex e 685 pazienti nel gruppo Xience) ha evidenziato una prevalenza di rivascolarizzazione della lesione target significativamente più bassa nel gruppo Supraflex rispetto a quella nel gruppo Xience (1,2% versus 3,1%; $p = 0,021$). Sebbene l'analisi per protocollo può offrire una valutazione della performance dello stent, è opportuno tener presente che la ridotta prevalenza di rivascolarizzazione della lesione target nel gruppo Supraflex potrebbe anche indicare che nel gruppo Xience sono stati inclusi un maggior numero di pazienti con condizioni difficoltose di impianto che potrebbero potenzialmente avere un più alto rischio di restenosi. Tuttavia, i risultati di Zaman e colleghi sull'efficacia clinica dei dispositivi sembrano rafforzare i risultati della meta-analisi del 2018 (*Bangalore S. et al. Circulation 2018; 138: 2216-26*), suggerendo la superiorità degli stent a rilascio di farmaco con maglie metalliche ultra-sottili rispetto a quelli con struttura di maggior spessore. Sono comunque necessari ulteriori studi per confermare i vantaggi di questi stent di nuova generazione, in particolare sull'efficacia clinica per il trattamento di lesioni complesse e per intervalli di tempo prolungati.

Parole chiave: stent ad eluizione di farmaco; stent ultrasottile; angioplastica coronarica percutanea

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di ricevere finanziamenti e/o compensi da diverse ditte farmaceutiche e biomediche.

Riferimento bibliografico:

Zaman A et al. Safety and efficacy of a sirolimus-eluting coronary stent with ultra-thin strut for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 987-97. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32467-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32467-X)

Kimura T. Can ultra-thin strut drug-eluting stents improve outcomes? *Lancet* 2019;393(10175):961-962. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30286-7.

ELLIPTA inalatore di polvere secca rispetto allo spray predosato in uno studio clinico ottimizzato*A cura della Dott.ssa Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Per il trattamento dell'asma si somministrano broncodilatatori a breve d'azione (come gli agonisti β 2-adrenergici e gli antagonisti muscarinici), impiegati per dare un rapido sollievo in presenza di attacchi acuti, o corticosteroidi a lunga durata d'azione, utilizzati da soli o in associazione a farmaci β 2-adrenergici, somministrati come terapia di mantenimento regolare per il controllo dei sintomi e per ridurre il rischio di esacerbazioni. In commercio sono disponibili diversi dispositivi per la somministrazione inalatoria di farmaci, fra i quali i più comunemente usati sono gli inalatori a polvere secca (dry powder inhalers, DPI) e gli spray predosati (metered-dose inhalers, MDI). Gli MDI richiedono una buona coordinazione mano-respiro per ottimizzare il rilascio del farmaco. Per questo sono stati successivamente introdotti i DPI senza propellente, come alternativa di facile utilizzo. Tuttavia, rimangono inaccettabilmente frequenti gli errori di somministrazione con DPI e MDI nel mondo reale. Una revisione sistematica su 54.354 pazienti ha evidenziato che gli errori più comuni associati all'impiego di MDI sono stati il mancato trattenimento del respiro post-inalazione (46%), problemi di coordinazione tra inspirazione ed erogazione del farmaco (45%) e non corretto rapporto velocità/profondità dell'inspirazione (44%), mentre quelli associati all'uso di DPI sono stati l'assenza di completa espirazione prima dell'inalazione (46%), mancato trattenimento del respiro post-inalazione (37%) e preparazione non corretta (29%). Tali errori sembrano determinare una riduzione della somministrazione del farmaco ed una diminuzione dell'efficacia della terapia e del controllo dei sintomi. Il DPI ELLIPTA è stato sviluppato per il trattamento dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è stato progettato per rendere l'uso più semplice rispetto agli MDI.

Il presente studio clinico è stato condotto per valutare l'uso corretto del DPI ELLIPTA rispetto a quello di due MDI, disponibili in commercio, in pazienti adulti con asma, impiegando un'ottimizzata tecnica di inalazione.

Questo studio crossover di fase IV, multicentrico, randomizzato, in aperto ha valutato l'uso corretto dell'inalatore ELLIPTA rispetto a 2 MDI comunemente prescritti, FLOVENT HFA (GlaxoSmithKline Brentford, Regno Unito) e SYMBICORT (AstraZeneca, Cambridge, Regno Unito) indicati rispettivamente come MDI-1 e MDI-2. Il disegno crossover dello studio ha permesso di impiegare i partecipanti come controlli di loro stessi per quanto concerne la loro abilità di utilizzare i diversi dispositivi. Gli inalatori contenevano placebo al fine di eliminare qualsiasi bias derivato dagli effetti del trattamento. I partecipanti hanno continuato ad essere in terapia con i loro farmaci per l'asma e ad essere seguiti dal loro medico curante durante lo studio. All'interno dello studio sono stati effettuati 2 sotto-studi: il sotto-studio 1 ha confrontato ELLIPTA con MDI-1; il sotto-studio 2 ha confrontato ELLIPTA con MDI-2. In ciascun sotto-studio, i partecipanti sono stati randomizzati ad eseguire una di 2 sequenze inalatorie, cioè ELLIPTA poi MDI, o MDI e poi ELLIPTA. La durata di ciascun periodo di valutazione è stata di 28 ± 2 giorni e gli inalatori sono stati utilizzati come riportato nel foglietto illustrativo. I criteri di inclusione dei soggetti sono stati: età ≥ 18 anni, documentata asma ben controllata (punteggio al Asthma Control Test ≥ 20), in trattamento con farmaci β 2-adrenergici a breve durata d'azione per il controllo dei sintomi circa ogni 2 giorni/settimana e sottoposti a terapia di mantenimento da 3 mesi o più ad una dose stabile nel mese prima dell'arruolamento. I criteri di esclusione sono stati: uso di un MDI o di ELLIPTA nei 6 mesi precedenti, concomitante diagnosi di BPCO o di altri disordini respiratori, fumatore o ex-fumatore con una dipendenza al fumo di 10 o più anni, documentata asma grave, più di un attacco di asma grave che ha richiesto somministrazione orale/sistemica di corticosteroidi nei 12 mesi prima della visita 1, riconosciuta ipersensibilità ad uno dei componenti degli inalatori in studio, evidenza di anomalie cliniche significative o in rapida progressione di tipo cardiovascolare, neurologico, renale, epatico, immunologico, endocrino (incluso diabete incontrollato o malattia tiroidea), o ematologico, incapacità a leggere, comprendere o registrare informazioni in inglese. Obiettivo primario dello studio è stato valutare la proporzione di partecipanti che ha correttamente impiegato il DPI ELLIPTA o MDI-1 o MDI-2 dopo 28 giorni di utilizzo. Come obiettivo secondario, è stata analizzata la frequenza di errori nell'uso di ogni inalatore dopo 28 giorni di

utilizzo. Ogni partecipante all'inizio del periodo di valutazione (giorno 1 e giorno 28±2 giorni) ha ricevuto l'inalatore assegnato ed è stato istruito sul suo uso (1 inalazione/die nel caso di ELLIPTA; 2 inalazioni/2 volte al giorno nel caso di MDI). Alla fine di ogni periodo di valutazione (giorno 28±2 giorni e giorno 56±2 giorni) i partecipanti dovevano ripetere la dimostrazione di saper usare l'inalatore senza nessun aiuto dal personale sanitario.

Un totale di 324 partecipanti (162 soggetti in ciascun sotto-studio) sono stati arruolati e randomizzati in 20 centri ospedalieri negli Stati Uniti tra il 22 agosto 2016 e il 15 dicembre 2016. I soggetti erano per il 92% donne ammalate di asma da 5 o più anni. Di questi, 315 soggetti (97%) hanno completato lo studio, mentre i restanti 9 si sono ritirati dallo studio per ritiro del consenso (n=5), perdita durante il follow-up (n=2), evento avverso (AE, n=1) e deviazione dal protocollo (n=1). Un totale di 310 partecipanti ha fornito informazioni sull'utilizzo dell'inalatore dopo 28 giorni per entrambi gli inalatori (157 partecipanti su 162 (97%) e 153 soggetti su 162 (94%), rispettivamente, nei sotto-studi 1 e 2).

L'uso corretto dopo 28 giorni è stato maggiore con ELLIPTA (ELLIPTA versus MDI-1, 96% vs 84%; ELLIPTA versus MDI-2, 98% vs 91%). Il tasso di aderenza è risultato maggiore con ELLIPTA in entrambi i sotto-studi. In particolare, una proporzione significativamente maggiore di partecipanti ha usato correttamente l'ELLIPTA ma ha fatto 1 o più errori con MDI rispetto ai soggetti che hanno usato correttamente l'MDI ma hanno fatto 1 o più errori con ELLIPTA (87% vs 13% in entrambi i sotto-studi, $P<0.001$ e $P<0.007$, rispettivamente, per ELLIPTA versus MDI-1 e per ELLIPTA versus MDI-2). Molti partecipanti hanno fatto molteplici errori coi dispositivo, maggiormente con MDI che con ELLIPTA. L'incidenza di reazioni avverse è stata pari al 16% in entrambi i sotto-studi e paragonabile fra gli inalatori. Nessuna reazione avverse è stata correlata alla tipologia di trattamento col dispositivo utilizzato.

In conclusione, questo studio dimostra che alti livelli di uso corretto possono essere raggiunti con gli inalatori testati in condizioni cliniche ottimizzate con la presenza di un training efficace dei pazienti da parte del personale sanitario. In particolare, il nuovo DPI ELLIPTA è stato impiegato correttamente dalla grande maggioranza dei partecipanti, a suggerirne un più facile utilizzo rispetto a quello di altri MDI.

Parole chiave: inalatore a polvere secca; spray predosato; asma

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di ricevere finanziamenti e/o compensi da ditte farmaceutiche oppure di essere dipendenti di ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Kerwin EM et al. ELLIPTA dry powder versus metered-dose inhalers in an optimized clinical trial setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Mar 2. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.023.

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 Maria Cecilia Giron (Università di Padova) |

| | |
|------------------------------------|--|
| Web Editor | Dott. Federico Casale (Università di Torino) |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) |

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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org 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](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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
