



FONDAZIONE

Studio randomizzato, controllato, single-blind, a gruppi paralleli, di confronto fra levofloxacina e prulifloxacina, in pazienti con riacutizzazione di BPCO non responsivi a diversa terapia antibiotica e ricoverati in Medicina Interna

Promotore

Fondazione FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)

Dipartimento per la Ricerca Clinica – "Centro Studi"

Sede Legale Via R. Lanciani, 2 – Roma - Tel. 06.85355188

Sede Operativa Via G.B. Bazzoni, 8 – Milano – Tel. 02.48005140

Approvato dal Coordinatore – Prof. Antonino Mazzone – Ospedale Civile di Legnano

Protocollo di Studio, versione del 22 luglio 2008

Board Scientifico

- Prof. Antonino Mazzone (Coordinatore) – Dipartimento di Area Medica – Ospedale di Legnano – Presidente Nazionale FADOI
- Prof. Francesco Blasi - Istituto di Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Milano, Ospedale Maggiore Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano
- Dr. Massimo Giusti – Medicina Interna – Ospedale San Giovanni Bosco, Torino
- Dr. Gualberto Gussoni – Direttore Scientifico, Centro Studi FADOI – Roma
- Dr. Ido Iori – Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia – Direttore Responsabile Centro studi FADOI
- Dr. Francesco Sgambato – Medicina Interna – Ospedale Fatebenefratelli – Benevento

Project Management

- Dr.ssa Antonella Valerio – Centro Studi FADOI

Trial Biostatistician

- Prof. Erminio Bonizzoni – Centro Studi FADOI (Consultant)

Gestione Operativa

- INFORMA – CRO - Roma

1. RAZIONALE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle patologie a maggior prevalenza nei Paesi Occidentali, e di conseguenza ad elevato impatto sociale (1-3). Il decorso cronico ed evolutivo della malattia è spesso caratterizzato da periodi intercorrenti di aggravamento della sintomatologia. Questi episodi di esacerbazione, soprattutto quando frequenti, hanno conseguenze negative sulla qualità di vita dei pazienti (4,5), così come sulla evoluzione della BPCO (6,7), e rappresentano la causa più frequente di ricorso all'intervento medico o all'ospedalizzazione. La maggior parte dei casi di riacutizzazione di BPCO riconosce una causa infettiva, ed in almeno la metà di essi è presente una componente batterica (8).

In un contesto di incertezza eziologica, il ricorso sistematico all'antibioticoterapia rappresenta un approccio controverso, in assenza di una chiara indicazione come quella fornita dal rilievo di espettorato purulento (9). Un ampio dibattito si è peraltro sviluppato nella letteratura scientifica sotto il profilo della congruità metodologica e della rilevanza clinica degli studi di antibioticoterapia nelle esacerbazioni da BPCO, in relazione ai criteri di selezione dei pazienti, al disegno generale degli studi e agli end-points del trattamento (10).

L'utilità dell'antibioticoterapia nelle esacerbazioni di BPCO è stata comunque documentata attraverso specifici trials ed in base ad alcune meta-analisi di studi placebo-controllati (11,12). Notoriamente l'impiego del trattamento antibiotico in queste condizioni è molto frequente nella pratica clinica.

Alcune valutazioni di carattere osservazionale e "real-life" hanno tuttavia riportato incidenze di fallimento della antibioticoterapia delle esacerbazioni di BPCO praticata a livello ambulatoriale nell'ordine del 12-26% (13-16). In ogni caso è un rilievo non infrequente quello di pazienti che, in corso di terapia antibiotica, ricorrono all'assistenza ed eventualmente al ricovero ospedaliero per una persistenza o un peggioramento della sintomatologia correlata all'episodio di riacutizzazione.

Questa condizione configura la selezione di una peculiare casistica clinica a maggior impegno assistenziale, considerata anche la tipologia dei pazienti che fanno riferimento a reparti di Medicina Interna, molto frequentemente anziani, polipatologici, spesso fragili ed in terapia plurifarmacologica, sovente caratterizzati da un elevato grado di complessità (17). In tali casi è probabilmente ragionevole il ricorso a presidi farmacologici di "nuova generazione", come i fluorochinoloni, rispetto per esempio a trattamenti come quelli con amoxicillina, amoxicillina/clavulanico, cefalosporine o macrolidi, frequentemente utilizzati nella terapia domiciliare. In letteratura sono peraltro molto carenti dati specifici sull'efficacia dei fluorochinoloni in pazienti precedentemente trattati senza successo, e ricoverati in reparti di Medicina Interna. Una esperienza di studio in una casistica con queste caratteristiche appare quindi di particolare interesse, per il potenziale significato terapeutico e l'originalità dell'esperienza. In tale prospettiva può essere utile un assessment dell'efficacia e della tollerabilità di due diversi fluorochinoloni, levofloxacina e la più recente prulifloxacina (18), per valutarne eventuali peculiarità nel contesto della gestione di questa popolazione di pazienti.

2. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio randomizzato, single-blind, a gruppi paralleli, di confronto fra levofloxacin e prulifloxacin.

3. CRITERI DI INCLUSIONE

- ➔ Lo studio riguarderà pazienti con riacutizzazione della BPCO da verosimile eziologia batterica, precedentemente trattati con antibiotico terapia senza miglioramento clinico, e ricoverati in un Reparto di Medicina Interna
- ➔ presenza di espettorato purulento documentato mediante test colorimetrico (samples 2-9, Allegra et al., Resp Med 2005) (19), ed in più almeno due fra i seguenti segni-sintomi
 - aumentata tosse
 - aumentata dispnea
 - incremento di volume dell'espettorato comparsi da almeno 3 giorni
- ➔ precedente trattamento antibiotico con qualsiasi farmaco (es. amoxicillina, amoxicillina/clavulanico, cefalosporine o macrolidi) con esclusione dei chinolonici, condotto per almeno 3 giorni interi con persistenza o peggioramento della sintomatologia e conseguente ricorso a ricovero ospedaliero
- ➔ età ≥ 60 anni
- ➔ $\leq 80\%$ e $\geq 30\%$ e rapporto FEV1 / CVF $\leq 70\%$
- ➔ Rx torace negativa per infiltrati flogistici
- ➔ consenso informato

4. CRITERI DI ESCLUSIONE

- ➔ Asma
- ➔ neoplasie broncopulmonari
- ➔ anamnesi positiva per allergia o ipersensibilità ai chinoloni
- ➔ impraticabilità dell'assunzione orale dell'antibiotico e/o alterata capacità di assorbimento da parte del sistema gastroenterico

- anamnesi positiva per epilessia, convulsioni, patologia vascolare cerebrale (ictus cerebri nei 6 mesi precedenti)
- anamnesi positiva per tendinopatie
- insufficienza renale severa nota o creatininemia > di due volte rispetto al limite superiore del range di normalità o insufficienza epatica (AST e/o ALT > di due volte rispetto al limite superiore del range di normalità)
- pazienti con sepsi, tubercolosi o altre infezioni a carico di altri organi o sistemi
- fibrosi cistica
- pazienti con difetti ereditari di tolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, o carenza dell'enzima glucosio-6-fosfato-deidrogenasi
- gravidanza o allattamento
- tossicodipendenza o dipendenza da alcol
- trattamento concomitante sperimentale con altri farmaci.

5. TRATTAMENTI CONCOMITANTI

- È ammessa la terapia con cortisonici e broncodilatatori per via inalatoria
- E' ammessa la terapia con cortisoni per os al dosaggio di 25 mg di prednisone o equivalenti per un massimo di 10 giorni

6. PRECAUZIONI

- Pazienti con ipopotassiemia e ipocalcemia
- disturbi del ritmo cardiaco
- precedenti di malattie psichiatriche o psicosi in atto
- trattamento con ipoglicemizzanti orali, teofillina, fenbufen, probenecid, nicardipina, sucralfato, cimetidina, antiacidi contenenti Al o Mg, sali di ferro e di calcio, anticoagulanti orali

In questi casi l'eventuale inserimento del paziente nel protocollo di studio deve essere valutato con particolare attenzione, e qualora ciò avvenga, per questi pazienti dovrà essere applicata una stretta sorveglianza clinica.

7. TRATTAMENTO

Verranno utilizzati, in accordo ad una lista di randomizzazione pre-ordinata, centralizzata, a blocchi di 4 pazienti

- ➔ Levofloxacin 500 mg, os, in unica somministrazione giornaliera, per 7-10 giorni, oppure
- ➔ Prulifloxacin 600 mg, os, in unica somministrazione giornaliera, per 7-10 giorni

La prescrizione e la dispensazione del farmaco avverranno a cura di personale medico non direttamente coinvolto nelle procedure di raccolta dati per lo studio, e del personale infermieristico, mentre il Medico Sperimentatore non sar  al corrente del tipo di trattamento effettuato al singolo paziente (vedi paragrafo 7.1 "Preparazione e gestione del farmaco sperimentale", per ulteriori dettagli). Il personale medico non direttamente coinvolto nello studio o il personale infermieristico si occuperanno della fornitura del farmaco al paziente anche nel caso di eventuale dimissione anticipata rispetto alla conclusione del ciclo terapeutico. I farmaci verranno somministrati / assunti al mattino, a circa due ore di distanza dall'assunzione di cibo.

Nel caso che al giorno 7 sia documentato il "successo terapeutico" secondo i criteri di seguito esposti, il trattamento verr  sospeso, in caso contrario esso verr  proseguito fino al giorno 10.

Se dopo 3 giorni interi di terapia non si sar  osservato alcun miglioramento della sintomatologia, o si sar  verificato un peggioramento della stessa, il trattamento sperimentale verr  sospeso ed il paziente assegnato a diversa terapia

7.1 PREPARAZIONE E GESTIONE DEL FARMACO SPERIMENTALE

Il farmaco sperimentale verr  fornito in confezioni identiche per i due gruppi di trattamento, in modo da evitare il riconoscimento visivo diretto del tipo di terapia somministrata. Ciascuna confezione conterr  i blister con un quantitativo di compresse sufficiente a coprire il periodo di trattamento per ciascun paziente, e su di essa verr  applicata una etichetta identificativa recante le seguenti informazioni

Studio N. EudraCT 2008-003842-27

N. di Randomizzazione: (es. 0112)

Farmaco: Levofloxacin 500 mg o Prulifloxacin 600 mg

Forma farmaceutica: Compresse rivestite **Posologia:** 1 compressa/die

Data di scadenza: (Levofloxacin) / (Prulifloxacin)

Farmaco per sperimentazione clinica

Promotore: Centro Studi FADOI – Roma

Il farmaco, predisposto come sopra definito, verrà inviato alla Farmacia Ospedaliera, per successiva distribuzione ai Reparti partecipanti alla ricerca, in funzione delle procedure vigenti a livello locale.

In presenza di un paziente con i criteri di elegibilità, e che abbia concesso il proprio consenso informato a partecipare allo studio, l'assegnazione al trattamento, la registrazione nella cartella clinica ospedaliera, e la dispensazione del farmaco verranno eseguite da personale medico e infermieristico **NON COINVOLTO NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE AI FINI DELLO STUDIO**. Sulla cartella clinica ospedaliera e nei documenti di attestazione della dispensazione del farmaco potrà essere registrato che *"il paziente XYZ, partecipante allo studio n. EudraCT 2008-003842-27 ha ricevuto il trattamento corrispondente al numero di randomizzazione (Levofloxacin o Prulifloxacin)"*

Durante il trattamento e l'esecuzione della ricerca, il Medico Sperimentatore, incaricato dell'osservazione del paziente per la registrazione dei dati pertinenti allo studio, non avrà mai parte nelle fasi di dispensazione / somministrazione del farmaco.

8. PROCEDURE DI STUDIO

	Giorno 1	Giorno 3	Giorno 5	Giorno 7	Giorno 10 #	Follow-up a 1-3-6-12 mesi *
Rx torace	X					
Spirometria**	X					X al mese 1
ECG	X	X			X	
EGA***	X				X	
Saturazione dell'Hb***	X	X	X	X	X	X al mese 1
Es. colturale espettorato (se possibile)	X					
Esami ematochimici di	X	X			X	

routine ****						
Parametri clinici *****	X	X	X	X	X	
Anamnesi / informazioni cliniche di rilievo	X	X	X	X	X	X
Eventi avversi		X	X	X	X	X al mese 1
Trattamenti concomitanti	X	X	X	X	X	X al mese 1

* verrà effettuato mediante visita al mese 1, poi potrà eventualmente essere eseguito mediante contatto telefonico, e permetterà la raccolta di informazioni su tempi e numero di eventuali ri-esacerbazioni di BPCO – cicli di antibiotico-terapia – ri-ospedalizzazioni – sopravvivenza

** da eseguirsi al momento dell'inclusione del paziente nello studio (preferibile), o al più tardi il giorno successivo

*** in area ambiente o, qualora il paziente fosse in ossigenoterapia, specificando la concentrazione di ossigeno al minuto, inalato al momento dell'esame. In accordo con la prassi clinica, l'emogasanalisi verrà eseguita solamente se, al controllo al giorno 1, la saturazione di Hb risultasse < a 90%

**** emocromo, glicemia, urea, creatinemia, AST, ALT, γ GT, ALP, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, PT, aPTT, PCR

***** frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, temperatura corporea, peso corporeo, valutazione della sintomatologia specifica, con attribuzione di uno score globale secondo scale semi-quantitative descritte al paragrafo 9.

NOTA: nel caso il paziente venga dimesso prima del giorno 10, per esempio al giorno 7 per raggiunto successo terapeutico, gli esami ematochimici di routine ed eventualmente EGA verranno eseguiti in concomitanza con la dimissione del paziente

9. END-POINTS

L'obiettivo primario dello studio è la determinazione della percentuale di pazienti con "successo terapeutico" alla conclusione del ciclo di terapia (giorno 10), nei due gruppi di trattamento. L'effetto dei trattamenti in studio verrà valutato sulla base di uno score determinato in relazione ai segni-sintomi di riacutizzazione di BPCO e secondo le seguenti specifiche

- *Purulenza dell'espettorato* → sulla base del metodo colorimetrico descritto da Allegra et al, 2005 (modificato) (19), punteggio 0 = codice colore 0-1 della scala colorimetrica; punteggio 1= codice 2-3; punteggio 2= codice 4-5; punteggio 3= codice 6-9;
- *Volume dell'espettorato* → verrà valutato entro un'ora dal risveglio mattutino, e sarà così classificato: 0= assente; 1= modesto (fino ad un cucchiaino da tè); 2= moderato (1-2 cucchiaini da tè); 3=elevato (più di 2 cucchiaini da tè)
- *Dispnea* → 0= assente; 1= lieve (se presente correndo o camminando a passo spedito su percorso piano o in lieve salita); 2= moderata (se il paziente deve interrompere il cammino a passo normale su percorso piano); 3=elevata (se l'interruzione del cammino a passo normale e su percorso piano avviene dopo aver percorso un tratto breve, meno di 150 metri, o dopo soli pochi minuti) (modificato da Celli et al. 2005) (20)
- *Tosse* → 0= assente; 1= lieve (solo al mattino); 2= moderata (presente sia di giorno che di notte, senza disturbare il sonno); 3=severa (che disturba il sonno)
- *Febbre* → 0= $\leq 37.$; 1= $> 37. e \leq 37.$; 2= $> 37. e \leq 38.$; 3= $> 38.$

Gli scores rilevati alla visita basale al giorno 1 verranno confrontati con quelli osservati al giorno 10 ed il "Successo Terapeutico" verrà così definito → scomparsa dei segni-sintomi di riacutizzazione di BPCO documentati alla visita basale, oppure riduzione di almeno 3 punti dello score globale ottenuto sommando i punteggi di cui sopra, senza necessità di ricorrere ad ulteriori trattamenti antibiotici, e senza che siano occorse reazioni avverse da farmaco che abbiano reso necessaria l'interruzione del trattamento sperimentale.

Come riferito al paragrafo 7, se alla visita al giorno 7 il paziente avrà presentato la risoluzione di tutti i segni-sintomi di riacutizzazione di BPCO, senza ricorso ad ulteriori trattamenti antibiotici e senza manifestazioni avverse da farmaco che abbiano precedentemente richiesto l'interruzione del trattamento sperimentale, la terapia con levofloxacina o prulifloxacina verrà sospesa ed il paziente classificato come "successo terapeutico" ai fini dell'analisi statistica.

Ulteriori parametri che saranno raccolti nell'ambito dello studio sono

- percentuale di successo terapeutico al giorno 7 di trattamento
- tempo di scomparsa della febbre (se presente)
- parametri al test di saturazione ed emogasanalitici (se eseguiti)
- riduzione della PCR
- tollerabilità dei trattamenti
- intervallo libero da riacutizzazione

- numero di episodi di riesacerbazione / ulteriori cicli di antibioticoterapia / riospedalizzazione per BPCO riacutizzata durante il follow-up / sopravvivenza

10. ASPETTI STATISTICI

10.1 DIMENSIONI DELLO STUDIO

Il calcolo del dimensionamento del campione in studio viene effettuato sulla base di una ipotesi di non-inferiorità del trattamento con prulifloxacin rispetto a levofloxacin, in termini di percentuale di pazienti con "successo terapeutico" alla conclusione del ciclo di terapia. Sulla base del concetto che sia verosimile un successo terapeutico con levofloxacin nell'ordine del 75%, con un limite di non-inferiorità di 15%, potenza del test 80%, errore di tipo I pari a 0.025 (test ad una coda) è stato calcolato un sample size di 132 pazienti per gruppo di trattamento. Ipotizzando una percentuale di pazienti non valutabili ai fini dell'end-point principale del 10-15% circa, si pianifica un arruolamento complessivo di circa 300 pazienti.

10.2 ANALISI STATISTICHE DESCRITTIVE

Le statistiche descrittive comuni (media, deviazione standard, valori minimi e massimi per variabili intervallari e frequenze assolute e relative per variabili categoriche) saranno calcolate per tutte le variabili rilevate ad ogni visita e stratificate in base al tipo di trattamento. L'omogeneità della distribuzione dei pazienti tra i trattamenti sarà calcolata col metodo descrittivo.

10.3 ANALISI DELL'END-POINT PRIMARIO

L'obiettivo primario dello studio consiste nel dimostrare la non-inferiorità clinica del trattamento con prulifloxacin rispetto a levofloxacin, in termini di percentuale di pazienti con "successo terapeutico" alla conclusione del ciclo di terapia. A tale scopo verrà utilizzata la così detta regola dell'inclusione dei limiti di confidenza. In altre parole se il limite di confidenza inferiore al 97.5% e ad una coda della differenza fra prulifloxacin e levofloxacin sarà maggiore di -15%, l'ipotesi alternativa di non-inferiorità verrà accettata con una probabilità inferiore a 0.025 che la decisione finale sia il risultato di un falso positivo. Le analisi saranno effettuate sia sulla popolazione "intention-to-treat" che su quella "per-protocol" (pazienti con valutazione basale e finale, con compliance al trattamento $\geq 80\%$). Dal momento che si tratta di uno studio di non-inferiorità, è necessario che venga dimostrata in entrambe le popolazioni per poter affermare che l'obiettivo primario dello studio sia stato raggiunto. Il metodo LOCF sarà utilizzato per l'attribuzione dei dati mancanti. Tutti i calcoli verranno effettuati mediante il software SAS versione 9.1.3.

10.4 ANALISI DEGLI END-POINT SECONDARI

Le variabili secondarie di efficacia saranno analizzate sia sulla popolazione “per-protocol” che nella popolazione “intention-to-treat” nel modo seguente:

- La percentuale di successo terapeutico al giorno 7 di trattamento verrà analizzata utilizzando lo stesso approccio statistico descritto per l’analisi dell’end-point primario
- Le differenze fra trattamenti negli score relativi ai segni-sintomi di riacutizzazione di BPCO verranno valutate utilizzando il test di Wilcoxon. Le differenze saranno riportate utilizzando lo stimatore non parametrico di Hodges-Lehmann unitamente agli intervalli di confidenza non parametrici di Moses
- Le differenze fra trattamenti nei parametri al test di saturazione ed emogasanalitici verranno valutate utilizzando il test t di Student. Le differenze saranno riportate come medie aritmetiche unitamente agli intervalli di confidenza
- Le curve di Kaplan-Meier saranno calcolate, in ciascun gruppo di trattamento, sia relativamente al tempo di scomparsa della febbre che all’ intervallo libero da riacutizzazione. La differenza delle mediane dei tempi corrispondenti al valore di 0.5 sulla curva Kaplan-Meier, sarà utilizzata come stimatore della differenza fra trattamenti, mentre i limiti di confidenza al 95% e ad una coda saranno stimati tramite bootstrap, utilizzando il cosiddetto “BCa percentile method”
- I dati relativi alla frequenza degli episodi di riesacerbazione / ulteriori cicli di antibiotico terapia / riospedalizzazione per BPCO riacutizzata durante il follow-up, saranno analizzati utilizzando appropriati modelli GEE (Generalized Estimating Equations).

10.5 ANALISI DELLA TOLLERABILITA’

La valutazione della sicurezza sarà effettuata sulla popolazione “safety” (comprendente tutti i pazienti randomizzati che hanno iniziato il trattamento sperimentale) e sarà basata sui markers di tollerabilità (parametri di laboratorio) e sulla frequenza degli eventi avversi.

I parametri di laboratorio saranno codificati come “normal” o “out of range” e le incidenze dei valori non normali riscontrati nel corso dello studio saranno calcolate con un intervallo di confidenza del 95%.

Gli eventi avversi saranno sintetizzati presentando, per ogni gruppo di trattamento, il numero e la percentuale dei pazienti che hanno avuto un evento avverso, sia complessivamente che per apparato, e relativamente a ciascun evento avverso.

11. CONSIDERAZIONI ETICHE

La ricerca verrà condotta in conformità alle normative vigenti, alla Dichiarazione di Helsinki e successive modificazioni (Appendice 1), e verrà presentata all’attenzione dei Comitati Etici dei Centri Partecipanti.

Ciascun paziente invitato a partecipare allo studio sarà adeguatamente informato dal Medico Ricercatore sulla natura e gli scopi del progetto (Appendice 2 – Lettera Informativa per il Paziente), e dovrà esprimere in forma scritta il proprio consenso (Appendice 3 – Modulo di Consenso Informato).

12. PROMOTORE

Lo studio è promosso dalla Società Scientifica FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), attraverso il proprio Centro Studi.

A Centro Studi FADOI competono gli obblighi relativi al ruolo di Promotore e la proprietà di tutte le informazioni acquisite nell'ambito dello studio e documentate nel Report Finale dello stesso, ai sensi del Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004.

13. RACCOLTA DEI DATI

Per la gestione dei dati raccolti nell'ambito dello studio verrà utilizzata una scheda (CRF) in formato elettronico appositamente sviluppata. Allo scopo di tutelare la privacy dei pazienti, i dati identificativi saranno accessibili al solo Medico sperimentatore, mentre nel database il paziente sarà classificato mediante un codice progressivo.

I dati raccolti verranno verificati mediante controlli automatici previsti dal software stesso, che segnalerà eventuali incongruenze, e successive operazioni di *data-cleaning* effettuate sul database aggregato, al fine di verificarne consistenza, coerenza e completezza. Durante questa fase, i Medici ricercatori potranno essere contattati per risolvere eventuali incoerenze emerse durante il processing dei dati o per richiedere dati mancanti.

Sono previste, infine, delle visite di monitoraggio per la verifica della congruità fra i documenti clinici originali e le informazioni raccolte nella CRF elettronica.

14. TEMPI DI SVOLGIMENTO DELLO STUDIO

L'arruolamento del primo paziente e l'inizio della raccolta dei dati sono previsti nel periodo Ottobre-Dicembre 2008, mentre la conclusione della fase di arruolamento è stimata a Gennaio-Marzo 2010.

Nel corso dell'anno 2010 è prevista la divulgazione dei risultati iniziali della ricerca (end-point primario).

Riferimenti bibliografici

1. Jemal A et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. J Am Med Assoc 2005; 294: 1255-1259
2. Canadian Thoracic Society recommendations – 2007 update. Can Resp J 2007; 14 (Suppl.B): 5B-32B
3. Fabbri LM et al. Eur Resp J 2008; 31: 204-212
4. Seemungal TAR et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med 1998; 157: 1418-1422
5. Miravittles M et al. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. Thorax 2004; 59: 387-395

6. Kanner RE et al. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358-364
7. Donaldson GC et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-852
8. Sethi S et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl Med J* 2002; 347: 465-471
9. Stockley RA et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-1645
10. Miravittles M, Torres A. Antibiotics in exacerbations of COPD: lessons from the past. *Eur Resp J* 2004; 24: 896-897
11. Saint S et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 957-960
12. Puhan MA et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007; 8: 8-30
13. MacFarlane JT et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-514
14. Ball P et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Quant J Med* 1995; 88: 61-68
15. Dewan NA et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor outcome. *Chest* 2000; 117: 662-671
16. Adams SG et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-1352
17. Nardi R et al. The assessment of complexity in internal medicine patients. The FADOI Medicomplex Study. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 283-287
18. Blasi F et al. Prulifloxacin: a brief review of its potential in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 27-31
19. Allegra L et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 742-747
20. Celli BR et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1546-1554

Appendice 1

Dichiarazione di Helsinki

LA DICHIARAZIONE DI HELSINKI

Principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani.

La dichiarazione, adottata nella diciottesima Assemblea Generale della World Medical Association (WMA), tenutasi nel giugno del 1964 ad Helsinki in Finlandia, è stata emendata dalla:

- ventinovesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1975, Tokio, Giappone,
- trentacinquesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1983, Venezia, Italia,
- quarantunesima Assemblea Generale della WMA, settembre 1989, Hong Kong,
- quarantottesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1996, Somerset West, Repubblica Sudafricana,
- cinquantaduesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 2000, Edinburgo, Scozia.

La nota di chiarificazione sul paragrafo 29 è stata aggiunta nell'Assemblea Generale della WMA, tenutasi a Washington nel 2002.

A. INTRODUZIONE

1. La Dichiarazione di Helsinki, elaborata dall'Associazione Medica Mondiale, costituisce una dichiarazione di principi etici, il cui obiettivo è quello di fornire consigli ai medici e ad altri partecipanti alla ricerca medica, che coinvolge i soggetti umani. Questa include ugualmente la ricerca su materiale umano o su dati identificabili.

2. La missione del medico è di salvaguardare la salute dell'uomo. La sua scienza e la sua coscienza sono dedicate all'adempimento di questa missione.

3. La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale lega il medico a queste parole: «La salute del mio paziente sarà la mia prima considerazione». Il Codice internazionale di Etica Medica dichiara che «Il medico nel fornire le cure mediche che possono avere l'effetto di indebolire le condizioni fisiche e mentali del paziente opererà solo nell'interesse del paziente».

4. Lo scopo della ricerca biomedica che coinvolge esseri umani deve essere il miglioramento delle procedure diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione e la conoscenza della eziologia e della patogenesi delle malattie.

5. Nella pratica medica attuale la maggior parte delle procedure diagnostiche, terapeutiche o di prevenzione comportano rischi. Ciò si applica in particolar modo alla ricerca biomedica.

6. Il progresso della medicina è basato sulla ricerca che in definitiva deve essere basata almeno in parte sulla sperimentazione sull'uomo.

7. Nel campo della ricerca biomedica una fondamentale distinzione deve essere fatta tra ricerca medica il cui scopo è essenzialmente diagnostico e terapeutico per il paziente e ricerca medica il cui scopo è puramente scientifico e senza dirette implicazioni diagnostiche o terapeutiche per il soggetto della ricerca.

8. Speciale attenzione deve essere posta nella conduzione della ricerca che può avere effetti sull'ambiente e il benessere degli animali utilizzati per la ricerca deve essere rispettato.

9. Poiché è essenziale che i risultati degli esperimenti di laboratorio siano applicati all'uomo per migliorare le conoscenze scientifiche e aiutare l'umanità che soffre, la Associazione Medica Mondiale ha preparato le seguenti raccomandazioni perché servano da guida a ciascun medico nella ricerca biomedica sull'uomo. Esse dovrebbero essere tenute sotto controllo in futuro. Deve essere sottolineato che le norme proposte sono solo una guida per i medici di tutto il mondo. I medici non sono pertanto sollevati dalle responsabilità penali, civili ed etiche previste dalle leggi del loro paese.

B. PRINCIPI DI BASE

10. La ricerca biomedica sull'uomo deve conformarsi ai principi scientifici generalmente accettati e dovrebbe essere basata su sperimentazioni di laboratorio e sull'animale adeguatamente eseguite su una completa conoscenza della letteratura scientifica.

11. Il disegno e l'esecuzione di ciascuna procedura sperimentale che coinvolge l'uomo dovrebbero essere chiaramente formulati in un protocollo sperimentale che dovrebbe essere trasmesso a un apposito comitato indipendente per l'esame, un commento e delle direttive.

12. La ricerca biomedica sull'uomo dovrebbe essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico clinicamente competente. La responsabilità dell'uomo oggetto della ricerca deve essere sempre di un medico e mai dello stesso uomo oggetto della ricerca, anche se egli/ella ha dato il suo consenso.

13. La ricerca biomedica sull'uomo non può essere legittimamente eseguita se l'importanza degli obiettivi non è proporzionale ai rischi inerenti.

14. Ogni progetto di ricerca biomedica sull'uomo dovrebbe essere preceduta da un accurato studio dei prevedibili rischi in comparazione con i benefici che si possono anticipare per lui/lei od altri. La salvaguardia degli interessi dell'uomo oggetto della ricerca devono sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società.

15. Il diritto del soggetto della ricerca di salvaguardare la sua integrità deve essere sempre rispettato. Ogni precauzione va presa per rispettare la riservatezza del soggetto e per minimizzare l'impatto dello studio sulla sua integrità fisica e mentale e sulla sua personalità.

16. Il medico dovrebbe astenersi dall'iniziare progetti di ricerca sull'uomo se i soggetti della ricerca non sono d'accordo che i rischi inerenti sono prevedibili. I medici dovrebbero astenersi da qualsiasi ricerca se si trova che i rischi superano i potenziali benefici.

17. Nella pubblicazione dei risultati della propria ricerca, il medico è obbligato a preservare l'accuratezza degli stessi risultati. Rapporti su ricerche eseguite in contrasto con i principi di questa Dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione.

18. In ogni ricerca su esseri umani, ciascun potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato sugli scopi, i metodi, i benefici previsti e i potenziali pericoli dello studio e dei disturbi che esso può comportare. Esso dovrebbe essere informato che è libero di astenersi dal partecipare allo studio e di ritirare il suo consenso in qualsiasi momento. Il medico dopo una adeguata informazione dovrebbe ottenere un libero consenso preferibilmente scritto.

19. Nell'ottenere un consenso informato per un progetto di ricerca il medico dovrebbe essere particolarmente cauto nel caso in cui il soggetto sia in una condizione di dipendenza o nel caso acconsenta mentre è privato della libertà. In questo caso il consenso informato dovrebbe essere ottenuto a cura di un medico che non è coinvolto nella ricerca e che è completamente indipendente da questa relazione ufficiale.

20. Nel caso di soggetto non responsabile legalmente, il consenso informato dovrebbe essere ottenuto attraverso il tutore legale in accordo con la legislazione locale. Laddove l'incapacità fisica o mentale rende impossibile ottenere un consenso informato o quando il soggetto è un minore, il permesso del parente responsabile sostituisce quello del soggetto in accordo con la legislazione locale. Ogniqualvolta un minore è di fatto capace di dare il suo consenso, questo deve essere acquisito in aggiunta al consenso del tutore del minore stesso.

21. Il protocollo dovrebbe contenere sempre una dichiarazione sui problemi etici dello studio e dichiarare espressamente che i principi enunciati nella seguente Dichiarazione sono osservati.

C. RICERCA MEDICA ASSOCIATA ALLA CURA PROFESSIONALE (RICERCA CLINICA)

22. Nel trattamento della persona malata il medico deve essere libero di usare una nuova misura diagnostica o terapeutica, se a suo giudizio essa offre la speranza di salvare la vita, di ristabilire la salute o di alleviare le sofferenze.

23. I benefici potenziali, i rischi e i disagi di un nuovo metodo dovrebbero essere sempre comparati nei riguardi dei vantaggi dei migliori metodi diagnostici e terapeuti disponibili.

24. In qualsiasi ricerca medica ciascun paziente - ivi inclusi quelli di un gruppo di controllo se c'è - dovrebbero avere la garanzia dell'impiego dei migliori mezzi diagnostici e terapeutici.

25. Il rifiuto di un paziente a partecipare in uno studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.

26. Se il medico considera essenziale non ottenere il consenso informato, le ragioni specifiche per questa proposta dovrebbero essere descritte nel protocollo sperimentale per la trasmissione ad un comitato indipendente.

27. Il medico può unire la ricerca medica alla cura professionale con l'obiettivo di acquisire nuove conoscenze mediche solo nella misura in cui la ricerca medica è giustificata dal potenziale valore diagnostico o terapeutico per il paziente.

D. RICERCA BIOMEDICA NON TERAPEUTICA SULL'UOMO (RICERCA BIOMEDICA NON CLINICA)

28. Nell'applicazione puramente scientifica della ricerca biomedica sull'uomo è compito del medico essere il protettore della vita e della salute della persona su cui la ricerca è condotta.

29. I soggetti dovrebbero essere volontari, sia sani che pazienti per i quali il disegno sperimentale non è correlato alla loro malattia.

30. Il ricercatore o il gruppo di ricerca dovrebbe interrompere la ricerca se a suo o a loro giudizio può essere dannosa per l'individuo nel caso venga continuata.

31. Nella ricerca sull'uomo l'interesse della scienza e della società non dovrebbero mai prendere il sopravvento sulla salvaguardia del benessere del paziente.

Appendice 2

Lettera Informativa per il Paziente

LETTERA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

"Studio randomizzato, controllato, single-blind, a gruppi paralleli, di confronto fra levofloxacin e prulifloxacin, in pazienti con riacutizzazione di BPCO non responsivi a diversa terapia antibiotica e ricoverati in Medicina Interna"

Gentile Signora / Egregio Signore,

con la presente desideriamo chiedere la Sua collaborazione per illustrarLe una proposta di partecipazione ad uno studio, che intende valutare l'efficacia dell'impiego di due antibiotici appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, in pazienti ricoverati per riacutizzazione di broncopatia cronica ostruttiva (o "bronchite cronica", o BPCO) a verosimile origine infettiva, e precedentemente trattati senza successo con antibiotici di altro tipo.

Il decorso cronico della BPCO è spesso caratterizzato da periodi intercorrenti di aggravamento della sintomatologia (tosse, produzione di espettorato, affanno nella respirazione, eventualmente febbre). Questi episodi di riacutizzazione, soprattutto quando frequenti, hanno conseguenze negative sulla qualità di vita dei pazienti, così come sulla evoluzione della BPCO, e rappresentano la causa più frequente di ricorso all'intervento medico o all'ospedalizzazione. La maggior parte dei casi di riacutizzazione di BPCO riconosce una causa infettiva, ed in almeno la metà di essi è presente una componente batterica. Da qui il frequente ricorso, in questi casi, alla terapia antibiotica.

Sono disponibili diverse classi di farmaci antibiotici che possono essere usate nei pazienti con riacutizzazione di BPCO. Nel suo caso è stata intrapresa una terapia antibiotica iniziale che non ha dato risultati soddisfacenti, tanto da indurla a rivolgersi all'assistenza ospedaliera. Esiste una classe di farmaci antibiotici relativamente recente, i cosiddetti fluorochinoloni, che ha dimostrato una buona efficacia nel trattamento dei pazienti con riacutizzazione di BPCO. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia di due molecole appartenenti a questa categoria, denominati levofloxacin e prulifloxacin, in pazienti che abbiano però già ricevuto un precedente trattamento con antibiotico diverso senza ottenere un miglioramento clinico adeguato. La ragione dell'impiego di due molecole appartenenti alla stessa classe farmacologica risiede da un lato nell'obiettivo di valutare l'effetto complessivo della classe terapeutica, dall'altro di studiare eventuali differenze di efficacia e sicurezza fra i due farmaci, fra loro simili ma non identici.

Questo studio è promosso dal Centro Studi di una Società Scientifica chiamata FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), e rientra nell'ambito della ricerca cosiddetta "no-profit", svolta ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Lo studio si realizzerà in circa 30 Ospedali italiani, con un numero complessivo di circa 300 pazienti come Lei ricoverati in Reparti di Medicina Interna per riacutizzazione di BPCO.

La informiamo che la partecipazione a questo studio non comporta per il paziente l'esecuzione di esami particolari né tantomeno invasivi o dolorosi, e che non siano in ogni caso previsti dalla

normale gestione clinica dei pazienti che si trovano nelle Sue condizioni. Oltre al periodo di ricovero ospedaliero Le chiederemo di presentarsi ad un controllo clinico dopo 1 mese dalla conclusione della terapia, mentre a 3-6-12 mesi sono previste ulteriori verifiche (che potranno eventualmente essere eseguite anche telefonicamente) essenzialmente per monitorare l'evoluzione della Sua bronchite cronica, e valutare se si sono verificati ulteriori episodi di riacutizzazione.

La principale variabile di ricerca prevista da questo studio è, come sopra ricordato, l'impiego degli antibiotici levofloxacina o prulifloxacina, che verranno somministrati mediamente per 7-10 giorni. L'assegnazione di un paziente ad un farmaco o all'altro (in un rapporto 1:1) avverrà in maniera casuale (la cosiddetta "*randomizzazione*"), e sarà determinata da una lista preordinata alla quale avrà accesso solo il personale medico che non La seguirà direttamente per lo studio o il personale infermieristico. Il Medico che La seguirà per lo studio non saprà quale dei due farmaci Lei sta ricevendo (cosiddetta tecnica del "*single-blind*"): ciò è necessario per non influenzare il medico nel giudizio sull'efficacia o sulla sicurezza dei due trattamenti. Sia levofloxacina che prulifloxacina sono farmaci entrambi già in commercio, ed ambedue con l'indicazione "riacutizzazione di bronchite cronica". Non si tratta quindi di farmaci sperimentali in senso stretto, semplicemente in questo studio verranno testati in una tipologia particolare di pazienti, quelli appunto come Lei che hanno già ricevuto un altro tipo di antibiotico senza ottenere benefici sostanziali.

La nostra ipotesi è che i due farmaci (che vengono somministrati per bocca, una compressa al giorno), abbiano efficacia simile, e possano dare un miglioramento significativo nel giro di 7-10 giorni in 3/4 o più dei pazienti. Ma per verificare questa ipotesi, e validare così l'impiego nella pratica clinica di entrambi i farmaci, è necessario appunto effettuare una ricerca come quella che Le stiamo proponendo.

I farmaci in studio sono in genere ben tollerati. Per Sua informazione, Le ricordiamo comunque quelli che sono i principali effetti indesiderati descritti in relazione all'uso di levofloxacina o prulifloxacina

- epigastralgia, nausea, altri disturbi gastrointestinali (es. dolori addominali, diarrea), prurito, eczema, rash cutanei, vampate di calore, dolori muscolari, cefalea, vertigini, disturbi del sonno, sonnolenza, tachicardia, ipotensione, ansia o altri disturbi dell'umore.

In casi isolati (meno di 1 su 10.000 pazienti trattati) sono state segnalate severe reazioni anafilattiche. Le chiediamo altresì di riferire tempestivamente al Medico che l'ha in cura l'eventuale insorgenza di dolori muscolari, o alle articolazioni o ai tendini (es. tendine d'Achille, nella parte posteriore della caviglia), di marcata debolezza, o di episodi di sanguinamento anche modesto ma inatteso (es. dalle gengive, o epistassi).

Desideriamo informarLa che la Sua eventuale partecipazione a questa ricerca è assolutamente libera e volontaria, ed è Sua facoltà quella di ritirare eventualmente in seguito il Suo consenso, in qualsiasi momento durante lo studio, senza necessità di addurre alcun tipo di giustificazione, e senza che questo possa in alcun modo condizionare le cure che Le saranno prestate con la massima attenzione possibile. Inoltre Lei sarà informata/o tempestivamente qualora, durante la ricerca, dovessero divenire disponibili informazioni che possano influenzare la Sua volontà di proseguire la partecipazione allo studio.

La partecipazione dei pazienti allo studio è tutelata da un punto di vista assicurativo dalla copertura garantita dalla struttura sanitaria ove Lei è ricoverata/o.

La ricerca verrà inoltre eseguita nel rispetto della normativa sulla tutela dei dati personali, ai sensi del Decreto Legislativo del 30/06/2003, n. 196 (legge sulla "privacy"). I dati, che verranno raccolti in formato elettronico, saranno gestiti in modo assolutamente confidenziale, e sia nella fase di analisi che di divulgazione scientifica saranno sempre presentati in forma anonima. Tutte le persone che, per esigenze di svolgimento dello studio e di verifica della correttezza di esecuzione dello

stesso, avranno accesso ai dati personali dei pazienti, sono tenute alla riservatezza e alla confidenzialità delle informazioni acquisite.

I medici responsabili della sperimentazione presso il centro ove Lei è attualmente in cura, ed in particolare il

Dr. recapito telefonico

sono a Sua disposizione per qualsiasi ulteriore informazione riguardante lo studio Lei desideri avere, e per comunicazioni riguardanti la ricerca durante il periodo di osservazione, nel caso Lei acconsentisse a parteciparvi.

La ringraziamo per la cortese attenzione e collaborazione

Appendice 3

Modulo di Consenso Informato

MODULO DI CONSENSO INFORMATO

"Studio randomizzato, controllato, single-blind, a gruppi paralleli, di confronto fra levofloxacin e prulifloxacin, in pazienti con riacutizzazione di BPCO non responsivi a diversa terapia antibiotica e ricoverati in Medicina Interna"

Io sottoscritto/a

NOME

COGNOME

Dichiaro di aver preso conoscenza e di aver ricevuto copia della "Lettera informativa per il paziente" relativa allo studio per valutare gli effetti del trattamento con levofloxacin o prulifloxacin in pazienti ricoverati per riacutizzazione di BPCO non responsivi a diversa terapia antibiotica, di aver ricevuto e compreso tutte le spiegazioni sui presupposti dello studio e sul suo svolgimento, da parte del

Dottor telefono

e di aver potuto porre liberamente tutte le domande che ho ritenuto opportune relative a questo studio, domande per le quali ho ricevuto una risposta soddisfacente.

Sono consapevole di poter interrompere la partecipazione allo studio senza che venga in alcun modo modificata la qualità delle cure mediche che mi verranno prestate e dichiaro di aver concesso il mio consenso libero per la partecipazione a questo studio, partecipazione che è assolutamente volontaria.

Sono consapevole che, firmando questo accordo, sarò coperto/a da una assicurazione per l'attività clinica generale o la ricerca stipulata da parte della struttura sanitaria presso la quale sono attualmente ricoverato. Sono cosciente del fatto che i miei dati personali possano essere esaminati, nel corso di regolari verifiche, da personale appositamente autorizzato, ma i dati personali rimarranno sempre riservati e non resi pubblici se non in forma assolutamente anonima, e comunque le informazioni saranno trattate senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni vigenti ("legge privacy", Decreto Legislativo del 30/06/2003, n. 196).

Firma del paziente Data

Nome e qualifica del medico responsabile

.....

1. Io sottoscritto confermo di aver spiegato alla/al paziente, la natura, lo scopo ed i benefici/rischi potenziali relativi alla ricerca e la possibilità per il paziente di interrompere la partecipazione allo studio dietro semplice segnalazione, ed in coscienza ritengo che tali concetti siano stati compresi
2. Confermo che la/il paziente ha liberamente accettato di partecipare allo studio firmando l'apposito modulo di consenso, che tale modulo è archiviato presso il nostro centro di ricerca come da normativa vigente e di averne consegnata copia alla/al paziente.

Firma del medico responsabile Data