



Newsletter numero 150 del 01.08.2014

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

### Sommario

- Fingolimod per il trattamento dell'emorragia cerebrale: uno studio 2-Arm Proof-of-Concept
- Prescrizione antibiotica sistemica negli ambulatori pediatrici in 5 paesi europei: uno studio di coorte basato sulla popolazione
- Interazione tra ossido di magnesio e inibitori della secrezione acida gastrica nella farmacoterapia clinica
- Cambiamenti nei modelli di prescrizione e degli esiti clinici nei pazienti anziani diabetici nel 2000 e nel 2010: analisi di un grande studio di popolazione italiano.
- Studio multicentrico osservazionale sui farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) come fattore di rischio per eventi avversi quando somministrati dopo un intervento chirurgico gastro-intestinale

### - Dispositivi Medici in Evidenza -

- Utilità degli studi postmarket per la valutazione a lungo termine della sicurezza degli stent coronarici a eluzione di farmaco (dai programmi ENDEAVOR e PROTECT)
- Differenti impatti di cinque dispositivi coronarici sulla dimensione della placca: approfondimenti sui trial ABSORB e SPIRIT
- Un registro d'interventi di rivascolarizzazione poplitea distale e infrapoplitea con stent a rilascio di farmaco

**Fingolimod per il trattamento dell'emorragia cerebrale: uno studio 2-Arm Proof-of-Concept**

A cura del Dott. Fausto Chiazza

L'emorragia cerebrale (Intracerebral Hemorrhage – ICH), rappresenta circa il 10% - 15% di tutti i casi di stroke ed è associato ad un alto rischio di mortalità e morbilità. La decompressione chirurgica è largamente utilizzata come potenziale salvavita per molti pazienti, in quanto una vera e propria terapia medica che riduca i processi infiammatori ed edemigeni susseguenti a questa condizione, non esiste.

Il fingolimod è stato approvato nel 2010 dalla FDA come farmaco per il trattamento della sclerosi multipla. Il fingolimod è un modulatore di S1PR che inibisce la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi e che penetra con facilità nel SNC agendo direttamente su neuroni e cellule gliali. La combinazione di effetti sia sul sistema immunitario sia sul SNC, potrebbe conferire al fingolimod capacità antinfiammatorie e neuroprotettive per pazienti che hanno subito ICH.

In questo studio è stato valutato l'impatto e la sicurezza del fingolimod sull'edema che circonda l'ematoma (Perihematomal edema PHE) e sul recupero di pazienti affetti da ICH.

Durante il reclutamento, un totale di 220 pazienti con ICH è stato valutato; tra questi un gruppo di 23 pazienti ha superato tutti i criteri di selezione per questo studio, mostrando posizione e volume dell'ematoma ottimali.

I pazienti sono stati direttamente reclutati al Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, Cina.

Lo studio è stato concepito come un trial 2-arm, casecontrol, e con valutazione in cieco.

Il protocollo di studio e la documentazione di supporto sono stati approvati dalla Tianjin Medical University General Hospital Institutional Review Board.

Sono stati utilizzati diversi criteri di inclusione ed esclusione. Sono stati inclusi uomini e donne non gravide di età superiore ai 18 anni affetti da ICH e con insorgenza dei sintomi meno di 72 ore prima del ricovero. Sono stati considerati pazienti con un parametro Glasgow Coma Scale (GCS) di 6 o superiore. Per limitare la variabilità dovuta a diverse posizioni dell'ematoma, questo studio ha arruolato pazienti con emorragia solo a livello dei gangli basali.

I criteri di esclusione includevano pazienti con un punteggio GCS da 3 a 5, rimozione chirurgica pianificata di un grande ematoma (> 30 mL), vari gradi di disfagia, nausea/vomito, qualsiasi fattore rendesse la somministrazione orale di fingolimod difficile.

Sono stati esclusi anche i pazienti che presentavano espansione dell'ematoma, ICH secondaria, invalidità preesistente, una storia di bradicardia o blocco atrioventricolare, i pazienti che facevano uso concomitante di antineoplastici, immunosoppressori, o terapie immuno-modulatorie ed edema maculare.

I pazienti sono stati valutati anche grazie al parametro NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), al volume e alla posizione dell'ematoma, e sono stati assegnati in maniera randomizzata al gruppo controllo (terapia standard) o al gruppo terapia standard più 0,5 mg di fingolimod (somministrato per via orale una volta al giorno per 3 giorni consecutivi e somministrato la prima volta tra 1 e 72 ore dopo l'evento). Ogni paziente è stato valutato da due neurologi che agivano in cieco dopo 7, 14, 30 e 90 giorni.

Le conte leucocitarie sono state effettuate al tempo zero e dopo 72 ore dalla prima somministrazione. Gli outcomes di sicurezza primari sono stati la frequenza di infezioni e la presenza di aritmie cardiache.

Il tempo medio di somministrazione per il fingolimod è stato di 19,5 ore dall'inizio, mentre il tempo medio all'ammissione del gruppo di controllo è stato 12,2 ore; la media di età dei pazienti nei due gruppi era rispettivamente di 60,7 e 58,2 anni. Se comparati al gruppo controllo, i pazienti trattati con fingolimod hanno riscontrato un netto decremento nel numero di cellule T CD4 (75%,  $p=0.004$ ), cellule T CD8 (63%,  $p=0.04$ ) e cellule B CD19 (83%,  $p<0,001$ ). Nei 3 mesi di follow-up, la conta dei linfociti è tornata ai livelli basali per tutti i pazienti trattati con fingolimod; questi pazienti, inoltre, hanno presentato un livello GCS decisamente migliore dopo una settimana dal trattamento, il che determina una riduzione significativa dell'impatto globale dell'ICH a 7 e 14 giorni.

In aggiunta a ciò, i pazienti del gruppo fingolimod hanno totalizzato un punteggio NIHSS marcatamente inferiore rispetto al gruppo controllo durante tutta la durata dell'esperimento.

Questi risultati sembrano suggerire che il fingolimod abbia le caratteristiche adatte per preservare la funzione neuronale e a promuovere la riabilitazione dei pazienti affetti da ICH. Per quel che riguarda il parametro PHE, nel gruppo dei pazienti trattati, l'edema si presentava significativamente più ridotto rispetto al gruppo controllo dopo sette giorni, e non si è accresciuto nei periodi successivi. Nessuno dei pazienti trattati è incorso in eventi cardiovascolari durante lo studio.

Dai dati ricavati da questo studio, il fingolimod riduce i deficit neuronali durante la fase acuta di ICH e promuove il recupero neurologico a lungo termine. L'efficacia del fingolimod è da ricercare nella sua capacità di ridurre il PHE e di agire direttamente nel SNC. I pazienti trattati con fingolimod hanno avuto un più rapido recupero per quel che riguarda coscienza, mobilità.

Lo studio presenta alcune lacune, come lo scarso numero di pazienti partecipanti, la progettazione dello studio con un open-label design, e la disparità tra soggetti maschili e femminili (1:11). I risultati ottenuti, tuttavia, aprono la strada a nuovi studi riguardo l'efficacia del fingolimod per il trattamento della ICH.

Parole chiave: Emorragia cerebrale, fingolimod, studio clinico

Conflitto di interessi: nessuno

Riferimenti bibliografici

Fu Y, Hao J, Zhang N, Ren L, Sun N, Li YJ, Yan Y, Huang D, Yu C, Shi FD., Fingolimod for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage: A 2-Arm Proof-of-Concept Study.. JAMA Neurol. 2014 Jul.

### Prescrizione antibiotica sistemica negli ambulatori pediatrici in 5 paesi europei: uno studio di coorte basato sulla popolazione

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

Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti in Europa, soprattutto nel trattamento delle malattie infantili a causa dell'elevata percentuale di infezioni respiratorie in questa fascia di età. Tuttavia, spesso le patologie respiratorie infantili come mal di gola, otite media acuta, tosse acuta, sinusite, raffreddore e bronchite acuta sono prevalentemente causate da virus e non si risolvono con la terapia antibiotica. Pertanto, l'elevata prescrizione di antibiotici nella popolazione pediatrica è un indicatore di prescrizione inappropriata.

Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare la prescrizione ambulatoriale degli antibiotici sistemici nei bambini e adolescenti con età compresa tra 0 e 18 anni, tra la Danimarca, l'Italia, la Germania, i Paesi Bassi e Regno Unito per gli anni 2005-2008, sulla base di un protocollo standardizzato per l'estrazione e l'analisi di dati di ciascun database. Particolare attenzione è stata rivolta alle differenze di utilizzo per età e sottogruppi di antibiotici nei vari paesi. Per valutare l'impatto del trattamento antibiotico nelle infezioni respiratorie virali soprattutto durante i mesi invernali, sul consumo totale, sono stati riportati i tassi di prescrizione relativi alle variazioni stagionali.

I dati sono stati recuperati da cinque databases: uno di medicina generale (The Health Improvement Network (THIN), Regno Unito), uno delle dispensazioni farmaceutiche ambulatoriali (PHARMO, Paesi Bassi) e tre contenenti le prescrizioni (Aarhus University Hospital Database, Danimarca, German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD), Germania; banca dati regionale Emilia Romagna, Italia). Questi database sanitari elettronici coprono una popolazione totale di circa 23 milioni di persone. Tutti i database sono risultati in conformità con le direttive dell'Unione Europea sull'uso di dati medici per la ricerca. Lo studio di coorte è stato condotto in aperto tra Gennaio 2005 e Dicembre 2008, dato che per alcuni database non erano disponibili dati più recenti al momento dell'analisi. Il periodo di osservazione del database dell'Emilia Romagna era limitato agli anni 2007 e 2008, poiché i dati degli anni 2005 e 2006 non erano disponibili. L'inizio della coorte è stato definito al 1° Gennaio

2005. L'uscita dalla coorte è stata definita come l'uscita della persona dalla banca dati, il compimento dei 18 anni, la morte, la prima interruzione del follow-up nel database o il 31 dicembre 2008. Durante il periodo di follow-up, i soggetti della popolazione in studio potevano risultare in più di una categoria di età. Nell'analisi sono stati inclusi i bambini e gli adolescenti fino all'età di 18 anni e suddivisi nei seguenti gruppi di età: 4, 5-9, 10-14 e 15-18 anni. E' stata scelta questa suddivisione in gruppi di età poiché è stata utilizzata in altri studi simili e quindi permette il confronto dei gruppi di età tra i vari studi.

L'utilizzo di antibiotici sistemici (Anatomical Therapeutic Chemical –ATC- Codice: J01) è stato misurato come tasso di prescrizione annuale (rapporto tra il numero di prescrizioni e 1.000 anni-persona). Come denominatore sono stati utilizzati gli anni persona piuttosto che gli individui, dato che non tutti i bambini potevano essere seguiti per un anno intero. I tassi di prescrizione sono stati scelti come principale esito di misura invece delle Defined Daily Doses (DDD) per tempo-persona, dato che il dosaggio degli antibiotici dipende dall'età e dal peso del paziente. I trends stagionali sono stati analizzati con i tassi di prescrizione mensili per 1.000 anni-persona. Per calcolare l'uso di antibiotici per principio attivo, è stato stimato il tasso di prescrizione annuale per 1.000 anni-persona, per i singoli farmaci per il 2008 in quanto questo è stato l'anno in cui hanno contribuito tutte le banche dati.

Le prescrizioni ambulatoriali degli antibiotici sistemici sono state suddivise nei seguenti sottogruppi: tetraciline (J01AA), penicilline ad ampio spettro (J01CA, J01CR), penicilline a spettro ristretto (J01CE, J01CF), cefalosporine di seconda generazione (J01DC), cefalosporine di terza generazione (J01DD), sulfonamidi/trimetoprim (J01EB, J01EE, J01EA), macrolidi (J01FA) e nitrofurani (J01XE). Gli antibiotici meno frequenti sono stati raggruppati come 'altri'. Per descrivere le differenze di distribuzione tra i sottogruppi di antibiotici nei diversi paesi, sono state calcolate le percentuali dei sottogruppi di antibiotici per fasce di età relativamente all'anno 2008.

Dai risultati è stato rilevato che il tasso di prescrizione annuale per il 2008 era maggiore in Emilia Romagna (Italia), con 957 prescrizioni per 1000 anni-persona, seguito dalla Germania (561), Regno Unito (555), Danimarca (481) e Paesi Bassi (294). La fascia di età con maggiori prescrizioni di antibiotici è stata quella 4 anni (con le penicilline ad ampio spettro), mentre quella con minori prescrizioni è stata 10-14 anni. I picchi stagionali osservati durante i mesi invernali sono stati più elevati nei paesi con maggior tasso di prescrizione annuale di antibiotici. Il tasso di prescrizione di antibiotici per gruppi di età è risultato sostanzialmente variato tra i paesi, sia per quanto riguarda le prescrizioni totali che la distribuzione per sottogruppi di antibiotici.

L'elevata prescrizione di antibiotici negli ambulatori pediatrici in Italia, rispetto agli altri paesi, potrebbe essere correlata alle differenze storiche, culturali ed ai fattori sociali tra i diversi paesi. Finora, le ragioni che portano a forti variazioni di uso di antibiotici tra i paesi europei, non sono ancora state pienamente ricercate. Tuttavia, studi precedenti suggeriscono che la consapevolezza della resistenza agli antibiotici e dell'inadeguatezza degli antibiotici nel trattamento delle infezioni virali, è scarsa tra i pazienti italiani. Inoltre i pediatri italiani dichiarano che molto spesso i genitori di bambini con infezioni del tratto respiratorio, aspettano di ricevere una prescrizione antibiotica.

Dall'analisi sono emerse inoltre notevoli differenze nella scelta dei sottogruppi di antibiotici tra i diversi paesi. Le penicilline a spettro ristretto costituiscono la maggioranza delle prescrizioni di antibiotici sistemici in Danimarca, mentre le prescrizioni di penicilline ad ampio spettro sono risultate più frequenti negli altri quattro paesi.

Questo studio ha reso possibile il confronto delle prescrizioni di antibiotici in pediatria in cinque paesi, facendo riferimento ad unico protocollo ed utilizzando le stesse misure di farmacoutilizzazione. Inoltre, ha permesso di comprendere meglio la distribuzione dei vari sottogruppi di antibiotici in ambito pediatrico per le varie fasce di età. Nonostante ciò, questa analisi presenta alcune limitazioni: innanzitutto, per l'Italia (database Emilia Romagna) erano disponibili solo i dati relativi agli anni 2007-2008; inoltre, i dati relativi alla regione Emilia Romagna, potrebbero non corrispondere a quelli di altre regioni italiane, dato che ciascuna regione adotta un proprio modello prescrittivo; 2) i databases presi in considerazione per l'analisi contenevano solo i dati relativi alle prescrizioni ambulatoriali e pertanto le prescrizioni ospedaliere risultano perse; 3) l'appropriatezza dei singoli cicli di trattamento non è stata valutata, dato che le indicazioni di prescrizione, non erano disponibili.

I risultati di questo studio suggeriscono un'ampia variabilità prescrittiva degli antibiotici in età pediatrica tra i vari paesi europei. Le variazioni osservate nella distribuzione dei sottogruppi di antibiotici per fasce di età, suggeriscono una inappropriata prescrittiva di questi farmaci. I tassi di prescrizione ed i picchi stagionali risultano notevolmente più elevati in Italia rispetto ai Paesi Bassi, suggeriscono un uso frequente degli antibiotici nelle infezioni respiratorie di origine virale.

Parole chiave: antibiotici, RCT.

Conflitto di interessi: JH, TS, GM, FI, AO, EP, AP, SPU e GT hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse. IB ha ricevuto compensi da alcune aziende farmaceutiche e fondi nei precedenti 3 anni. MCS ha ricevuto compensi da Pfizer, Boehringer, Novartis e Eli Lilly nei precedenti 3 anni. MM ha ricevuto compensi da International Serious Adverse Events Consortium (SAEC) nei precedenti 3 anni. EG è un dipendente del Dipartimento che collabora agli studi di alcune aziende farmaceutiche: Bayer, Celgene, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Sanofi-Aventis, Sanofi Pasteur MDS e STADA. EG è stato consulente di Bayer-Schering, Nycomed, GlaxoSmithKline, Teva e Novartis. EG è membro della German Standing Vaccination Committee (Ständige Impfkommision, STIKO).

Riferimenti bibliografici

Holstiege J et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study BMC Pediatr. 2014 Jul 5;14(1):174. doi: 10.1186/1471-2431-14-174.

### Interazione tra ossido di magnesio e inibitori della secrezione acida gastrica nella farmacoterapia clinica

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'ossido di magnesio (MgO) è comunemente utilizzato come lassativo osmotico a breve termine. Somministrato per via orale viene metabolizzato in bicarbonato di magnesio [Mg(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], che aumenta la pressione osmotica intestinale stimolando la defecazione. Gli antagonisti H<sub>2</sub> e gli inibitori di pompa protonica (PPI) sopprimono l'acidità gastrica ed è stato ipotizzato che l'effetto lassativo di MgO possa essere attenuato da tale diminuzione di acidità. Nei pazienti con cancro trattati con oppioidi, la combinazione di antiacidi con altri farmaci, compresi MgO, PPI e antagonisti H<sub>2</sub>, risulta essere comune per il controllo dell'acidità gastrica correlata all'uso di FANS e della costipazione indotta da oppioidi. Tuttavia, non è stata tuttora indagata l'interazione tra MgO e inibitori della secrezione gastrica.

Il presente lavoro si è proposto di valutare la possibile interazione tra MgO e inibitori della secrezione gastrica (PPI e antagonisti H<sub>2</sub>) in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico al colon o a resezione gastrica totale.

112 pazienti sono stati reclutati presso il dipartimento di Chugoku Rosai Hospital, in Giappone, nel periodo aprile 2011-marzo 2013. La valutazione è stata effettuata confrontando i livelli di MgO utilizzati nel controllo della defecazione dopo intervento al colon tra pazienti trattati solo con MgO e in pazienti trattati con MgO e inibitori H<sub>2</sub> o PPI. Sono stati, inoltre, valutati i dati dei pazienti sottoposti a resezione gastrica totale e trattati con MgO. Poiché l'assunzione di PPI o di inibitori H<sub>2</sub> porta ad una diminuzione dell'acidità gastrica, è stata valutata anche la solubilità di MgO in vitro a pH 1.2 e 4.5 (pH gastrico normale e modificato dai farmaci, rispettivamente).

67 pazienti sottoposti a intervento al colon e 4 pazienti con resezione gastrica totale sono stati trattati con MgO in monoterapia, mentre 14 soggetti hanno ricevuto la terapia concomitante di MgO e antagonisti H<sub>2</sub> e 27 sono stati trattati con MgO+PPI.

Quando la defecazione è stata controllata adeguatamente con una dose giornaliera di 1000 mg di MgO dopo chirurgia del colon, tali casi sono stati considerati come gruppo di controllo con buona defecazione. Quando è stata necessaria una dose giornaliera di MgO superiore a 1000 mg o l'assunzione di altri lassativi oltre a MgO, tali casi sono stati considerati come gruppo di controllo con scarsa defecazione.

Non sono state riscontrate differenze significative tra le 3 terapie sia per età che per sesso: i 67 soggetti trattati con solo MgO presentavano un'età media di 69,5±13,2 anni, quelli trattati

con MgO+inibitori H2 di 73,4±8,6 anni e l'età media dei soggetti trattati con MgO+PPI era di 74,0±9,0 anni; in tutti i gruppi analizzati le donne sono state rappresentate per il 50% del totale.

I livelli di dosaggio giornaliero di MgO nel gruppo di combinazione con antagonisti H2 e con PPI sono risultati significativamente superiori di 1,26 volte e 1,25 volte rispetto ad MgO in monoterapia, (1019±219 mg/die per la monoterapia, 1286±257 per la combinazione MgO+antagonisti H2 e 1271±421 mg/die per la combinazione MgO+PPI rispettivamente P <0.01). Inoltre, sono risultate necessarie dosi di MgO 1,29 volte più elevate nei pazienti con resezione gastrica totale (1313±375 mg/die). Nessuna differenza significativa è stata osservata nei livelli di dosaggio di MgO nelle terapie in combinazione e nei gruppi con resezione gastrica totale. L'uso concomitante di inibitori H2 e PPI ha determinato una riduzione significativa del rapporto tra pazienti con buon controllo della defecazione rispetto a quelli sottoposti a monoterapia con MgO (p <0,05 per inibitori H2 e p <0.01 per PPI, rispettivamente). In alcuni pazienti trattati con le terapie in combinazione, infine, si è reso necessario l'utilizzo di un altro tipo di lassativo. La solubilità di MgO a pH 1.2 (normale pH gastrico) è stata di 54,5 ± 2,6 mg/dL e di 1,27 ± 0,15 mg/dL a pH 4,5 (acidità gastrica soppressa). Pertanto, la solubilità di Mg diminuisce di 1/40 modificando il pH da 1,2 a 4,5.

I risultati presentati suggeriscono che l'efficacia farmacologica di MgO potrebbe essere attenuata nei pazienti con ridotta o assente secrezione acida gastrica.

Parole chiave: ossido di magnesio, secrezione acida gastrica

Conflitto di interesse: nessuno riportato

Riferimento bibliografico:

Yamasaki M, et al. Interaction of magnesium oxide with gastric acid secretion inhibitors in clinical pharmacotherapy. Eur J Clin Pharmacol 70:921 – 924, 2014.

### Cambiamenti nei modelli di prescrizione e degli esiti clinici nei pazienti anziani diabetici nel 2000 e nel 2010: analisi di un grande studio di popolazione italiano A cura del Dott. Luca Gallelli

Più del 25% delle persone di età > 65 anni hanno il diabete mellito, e con l'invecchiamento della popolazione mondiale questa percentuale aumenterà notevolmente nei prossimi decenni. Nei soggetti anziani, il diabete riduce lo stato funzionale, aumenta il rischio di istituzionalizzazione ed è legato ad un incremento di mortalità. I vari farmaci utilizzati nella terapia del diabete malgrado siano efficaci nella riduzione della concentrazione plasmatica del glucosio, non sono stati studiati nei soggetti anziani e nei pazienti in politerapia.

In questo studio epidemiologico, gli autori hanno descritto i modelli di prescrizione e gli esiti clinici in una coorte di pazienti anziani diabetici della Regione Lombardia, nel nord Italia, nel 2000 e nel 2010.

Questo studio cross-sezionale seriale ha visto l'utilizzo delle banche dati sanitarie della Regione Lombardia che includono un'anagrafe contenente i dati demografici di tutti i residenti ed informazioni dettagliate sulle prescrizioni farmaceutiche e sui ricoveri ospedalieri.

La popolazione studiata è stata costituita da pazienti di età > 65 anni e l'analisi è stata condotta in due anni di riferimento (2000 e 2010).

I pazienti sono stati identificati come diabetici se soddisfacevano almeno uno dei seguenti criteri:

- Una prescrizione di un farmaco antidiabetico orale o di insulina secondo il codice ATC A10;
- Un codice diagnostico di diabete (codice ICD9-CM 250.xx) in almeno un ricovero ospedaliero;
- Una certificazione di diagnosi di diabete nel Registro di esenzione (ER 013.250).

In base alle informazioni contenute nel Registro di esenzione non è stato possibile classificare separatamente il diabete di tipo 1 da quello di tipo 2.

In questo studio sono stati considerati 10 anni come un intervallo ragionevole per rilevare le variazioni di modelli di prescrizione, comunque tiazolidinedioni ed "altri farmaci antidiabetici" sono stati presentati solo come percentuali per il 2010 ma non erano disponibili nel 2000. In particolare, repaglinide è stato rimborsato dal 2001, i tiazolidinedioni dal 2005, exenatide, sitagliptin e vildagliptin dal 2008 mentre liraglutide e saxagliptin dal 2010.

I trattamenti sono stati considerati cronici, se un farmaco con lo stesso principio attivo è stato prescritto almeno quattro volte/anno.

I tassi di prescrizione annuale dei trattamenti farmacologici sono stati calcolati dividendo il numero di pazienti diabetici anziani per una classe specifica di farmaco o di principio attivo (almeno una prescrizione/anno) per il numero di persone diabetiche.

Inoltre, non solo i tassi di prescrizione ma anche i ricoveri ospedalieri e i tassi mortalità sono stati analizzati sull'intero gruppo di soggetti studiati ( > 65 anni), suddividendo i soggetti in tre classi di età (65-74, 75-84 e > 85 anni).

L'end point primario è stato la valutazione dei modelli di prescrizione e degli esiti clinici.

Gli end-point secondari sono stati i ricoveri ospedalieri e la mortalità che sono stati utilizzati come indicatori surrogati per valutare l'impatto delle variazioni di prescrizioni dei farmaci negli anni di studio.

Nel periodo di studio, utilizzando i dati recuperati dal database Regionale, sono stati identificati 176.384 e 283.982 pazienti diabetici anziani (di età > 65 anni) rispettivamente nel 2000 e nel 2010.

Tra il 2000 e il 2010 la percentuale di pazienti diabetici anziani che ha assunto cinque o più trattamenti cronici è quasi raddoppiata. Nel 2010 in più della metà dei pazienti nei gruppi di età 75-84 anni e > 85 anni sono stati prescritti cinque o più farmaci ( $p < 0,0001$ ).

I tassi complessivi dei pazienti trattati con farmaci antidiabetici sono stati il 92,5% nel 2000 ed il 97,0% nel 2010, con tassi di prescrizione aumentati in tutti i gruppi di età.

Nel periodo di studio, è stata osservata una significativa riduzione del numero di prescrizioni di sulfaniluree (-26,6%, 95% IC -26,8, -26,3), particolarmente nella classe di età compresa tra i 65 ed i 74 anni (-29,8%, 95% CI -30,2; -29,5). Nel 2010 rispetto al 2000 è diminuito significativamente il tasso di prescrizioni per glibenclamide (-30,0%, 95% IC -30,3, -29,8) e glicazide (-8,8%, 95% CI -9,1; -8,6).

Il tasso di prescrizione di biguanidi è aumentato in modo significativo (17%, 95% CI 17,1, 17,7), con il maggior incremento nei pazienti di età compresa tra 65-74 anni (20,4%, 95% CI 20,0, 20,8). La percentuale dei pazienti trattati con metformina è quasi raddoppiata in tutte le classi di età, mentre le prescrizioni di fenformina (in Italia disponibile solo in combinazione) si sono ridotte di circa l'11,1% in tutti i gruppi di età.

Nel 2010, i tiazolidinedioni sono stati prescritti al 5,2% dei pazienti anziani diabetici con una maggiore percentuale di prescrizioni nel gruppo di età 65-74 anni.

Il pioglitazone è stato il principio attivo maggiormente prescritto. "Altri farmaci antidiabetici" sono stati prescritti nell'11,1% dei soggetti e tra questi farmaci, repaglinide è stato il più prescritto (10,1%) particolarmente nei soggetti di età > 85 anni (13,6 %). La percentuale di soggetti trattati con insulina si è mantenuta stabile, con una riduzione dell'uso di insulina umana (dal 18,2% nel 2000 al 4,9% nel 2010) ed un incremento di analoghi dell'insulina (da 1,2% nel 2000 a 16,4% nel 2010), in tutte le classi di età.

L'analisi del database regionale ha messo in evidenza, inoltre, che la terapia concomitante nei pazienti diabetici anziani nel 2000 e nel 2010 è stata rappresentata da farmaci antiaggreganti, antidepressivi e inibitori di pompa protonica. In particolare lo studio ha documentato che i farmaci cardiovascolari sono stati i più prescritti sia nel 2000 che nel 2010 particolarmente nell'età compresa tra i 65 ed i 74 anni (12,4%, 95% CI 12,1, 12,7). Tuttavia si è registrato un incremento delle prescrizioni per i farmaci antiaggreganti (24,2%, 95% CI 24,0, 24,5), per i

farmaci del sistema nervoso (18,8%; 95%CI 18,6% CI; 19,1), particolarmente antidepressivi, e farmaci del tratto gastrointestinale e del metabolismo (13,8%, 95% CI 13,5, 14,1), particolarmente inibitori di pompa protonica ( $p < 0,0001$ ).

La proporzione di soggetti diabetici anziani che hanno assunto farmaci per la prevenzione cardiovascolare (ACE-inibitori, sartani, antiaggreganti e ipolipemizzanti) è aumentata in tutti le fasce di età. L'aumento maggiore si è registrato con le statine la cui prescrizione è aumentata di circa 3 volte rispetto al 2000.

Tra il 2000 e il 2010 il tasso standardizzato complessivo di ricovero ospedaliero da qualsiasi causa è sceso dal 32,0 al 26,8%. Tale riduzione è stata osservata nei pazienti di età 65-74 (OR 0,71, 95% CI 0,70, 0,72) e 75-84 anni (OR 0,80; 95% CI 0,78; 0,82), ma non in quelli di età 85 anni (OR 1,03; 95% CI 0,99; 1,07). Inoltre è stata osservata una riduzione del tasso di mortalità totale nei pazienti di età 65-74 anni (OR 0,85; 95% CI 0,81; 0,89) ed è aumentato in modo significativo nei soggetti di età 85 anni (OR 1,33, 95% CI 1,26-1,39).

Dai risultati dello studio, si evince che il profilo prescrittivo dei farmaci antidiabetici nei pazienti anziani è cambiato notevolmente, con una maggiore attenzione da parte dei medici prescrittori all'utilizzo dell'antidiabetico raccomandato con un incremento della prevenzione cardiovascolare.

Questi cambiamenti nel comportamento prescrittivo potrebbero essere collegati alla riduzione dei ricoveri ospedalieri e dei tassi di mortalità.

Sono necessari ulteriori studi al fine di valutare il profilo di efficacia e sicurezza di farmaci antidiabetici e cardiovascolari negli pazienti anziani a causa della complessità clinica del paziente stesso tenendo conto delle comorbilità e della politerapia.

Parole chiave: Prescrizioni; Anziani; Diabete; ricoveri; mortalità.

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

#### Riferimenti bibliografici

Baviera et al., Changes in prescribing patterns and clinical outcomes in elderly diabetic patients in 2000 and 2010: analysis of a large Italian population-based study. Eur J Clin Pharmacol (2014) 70:965–974. DOI 10.1007/s00228-014-1678-x

### Studio multicentrico osservazionale sui farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) come fattore di rischio per eventi avversi quando somministrati dopo un intervento chirurgico gastro-intestinale

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Diverse linee guida raccomandano l'uso dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) nei protocolli analgesici dopo interventi chirurgici e i FANS si sono dimostrati sicuri ed efficaci, riducendo le dosi e la necessità di ricorrere agli oppioidi. D'altra parte, sono stati sollevati dubbi relativamente all'uso dei FANS dopo anastomosi intestinale. In particolare 2 studi hanno suggerito la possibilità che la somministrazione di FANS si associ ad una diminuita tenuta della anastomosi ed ad aumentato rischio di sanguinamento gastro-intestinale, ischemia cardiaca e insufficienza renale.

Scopo di questo manoscritto è quello di rendere pubblica la pianificazione di uno studio da effettuarsi presso i centri universitari britannici. Scopo primario di questo studio sarà quello di determinare la sicurezza dell'uso dei FANS nel periodo post-operatorio dopo intervento di resezione gastro-intestinale nella pratica clinica corrente in Gran Bretagna.

Lo studio sarà condotto nelle Unità di Chirurgia generale delle Università di Medicina della Gran Bretagna. Gli autori sono studenti di medicina che lavoreranno secondo la "generic collaborative methodology" (metodologia collaborativa) come definita precedentemente (Bhangu A et al. Surgical research collaboratives in the UK. Lancet 2013; 382:1091–2). Ciascun centro



fornirà dati relativi a pazienti ricoverati consecutivamente per un totale di 2 settimane. In ciascun centro, lo studio potrà essere ripetuto per un massimo di altre 2 settimane.

Saranno inclusi pazienti che hanno subito un intervento chirurgico gastro-intestinale (superiore e inferiore) programmato o d'emergenza. L'intervento potrà essere effettuato anche per via laparoscopica. Saranno inclusi solo pazienti con una resezione dell'intestino, definita come transezione completa e rimozione di una parte di retto, colon, piccolo intestino, stomaco ed esofago.

Criteri di esclusione saranno: pazienti al di sotto dei 18 anni, appendicectomia per appendicite acuta, presenza di trauma, indicazione ginecologica o urologica come indicazione primaria.

Lo studio valuterà la frequenza di effetti avversi, misurata secondo la classificazione Clavien-Dindo, un sistema di punteggio standardizzato a livello internazionale per le complicazioni post-operatorie. Outcome secondari saranno la tenuta della anastomosi, le infezioni della ferita e eventi cardiovascolari.

In funzione della somministrazione di FANS i pazienti saranno suddivisi in 3 gruppi: quelli a cui non saranno prescritti FANS, quelli che avranno assunto FANS alle dosi raccomandate (dal giorno 1, quello dell'intervento, fino al giorno 3) o dosi superiori a quelle raccomandate e quelli che avranno assunto FANS a dosi inferiori a quelle raccomandate (anche solo 1 dose). I pazienti che avranno assunto aspirina non saranno inclusi nell'analisi e verranno considerati separatamente. Un indice per valutare il rischio cardiaco sarà valutato per ciascun paziente in modo da aggiustare il dato in funzione del rischio pre-esistente.

Si stima che in media ciascun centro effettuerà 15 resezioni gastro-intestinali. Saranno reclutati un minimo di 60 centri, con almeno 2 centri in ciascuna delle 30 scuole di Medicina. Dunque, si ritiene di arruolare almeno 900 pazienti. Si stima che circa il 30% di questi pazienti sarà trattato con FANS e che nel 15% dei pazienti operati sarà osservato un evento avverso.

Sarà data pubblicità allo studio tramite la "generic collaborative methodology", in particolare primariamente attraverso il network degli studenti medici, inclusi gli studenti delle società chirurgiche e mediche. Anche l'associazione dei chirurghi in training disseminerà il protocollo ai suoi membri. Sarà individuato uno studente responsabile per ciascun sito. I documenti del protocollo saranno rese pubbliche anche tramite i social media, Twitter (<https://twitter.com/STARSurgUK>) and Facebook (<https://www.facebook.com/STARSurgUK>).

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Parole chiave: studio multicentrico osservazionale, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), effetti avversi dopo intervento chirurgico gastro-intestinale

#### Riferimenti bibliografici

Nepogodiev D et al. Multicentre observational cohort study of NSAIDs as risk factors for postoperative adverse events in gastrointestinal surgery. *BMJ Open* 2014;4:e005164. doi:10.1136/bmjopen-2014-005164.

---

#### - Dispositivi Medici in Evidenza -

---

**Utilità degli studi postmarket per la valutazione a lungo termine della sicurezza degli stent coronarici a eluizione di farmaco (dai programmi ENDEAVOR e PROTECT)  
A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron**

È ormai riconosciuto che esiste una significativa differenza fra gli studi clinici sperimentali (pre-market) e quelli post autorizzazione all'immissione sul mercato (post-market) in termini di sicurezza ed efficacia ma questa valutazione non è mai stata eseguita per gli stent coronarici. La diversità nei criteri di arruolamento dei soggetti e nei requisiti previsti dal protocollo degli studi sono alcuni aspetti che possono determinare differenze nella rappresentatività dei pazienti e nell'esito clinico degli studi di sorveglianza pre- e postmarketing.

Obiettivo di questo lavoro è stato valutare in maniera retrospettiva le differenze in termini di caratteristiche dei pazienti e di esito clinico degli studi pre- e postmarketing di ENDEAVOR, stent ad eluizione di zotarolimus (E-ZES), e determinare se gli studi di sorveglianza post-marketing (PMS) sono in grado di fornire informazioni aggiuntive in termini di profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di questo dispositivo.

All'Harvard Clinical Research Institute di Boston (Massachusetts, USA) sono stati analizzati i dati relativi a 2.132 e 4.357 pazienti sottoposti ad impianto di E-ZES, provenienti rispettivamente da sei studi pre-marketing relativi al programma ENDEAVOR (trial ENDEAVOR PK, ENDEAVOR I, ENDEAVOR II, ENDEAVOR IICA, ENDEAVOR III, ENDEAVOR IV) e da uno studio postmarketing (PROTECT, Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial). Tutti gli studi analizzati sono risultati essere multicentrici e prospettici e risultati di follow-up disponibili per almeno 3 anni. Negli studi pre-marketing i criteri di inclusione dei soggetti arruolati sono stati simili: ischemia coronarica o valutazione funzionale positiva; lesione coronarica con diametro di stenosi pari almeno al 50% ma inferiore al 100%; diametro del vaso di riferimento pari a 2,5-3.5 mm; lunghezza della lesione = 14-32 mm. Nello studio post-marketing sono stati arruolati soggetti sottoposti a procedure elettive, non pianificate o d'urgenza su coronarie native se l'indicazione per impianto stent, la lunghezza della lesione ed il diametro del vaso di riferimento rientravano nelle caratteristiche richieste dal produttore per l'impianto del dispositivo medico. Come esito di efficacia sono stati considerati eventi avversi cardiaci maggiori (MACE, definito come end-point composito di tutte le cause di morte, infarto del miocardio, MI, rivascolarizzazione della lesione target, TLR, e necessità di bypass chirurgico dell'arteria coronarica), eventi avversi cardiaci maggiori e cerebrovascolari (MACE + ictus) ed insufficienza del vaso target (TVF, definito come morte cardiaca, MI, e rivascolarizzazione del vaso target, TVR). Come esito di sicurezza sono stati considerati la trombosi da stent (ST) e i singoli componenti di TVF e MACE + ictus. La morte cardiaca era riferita a qualsiasi tipo di morte che non fosse chiaramente correlata a cause non cardiache.

Nonostante l'indagine abbia evidenziato molteplici differenze sulle caratteristiche cliniche e angiografiche dei pazienti, il tasso non corretto a 3 anni di follow-up per MACE, MACE + ictus e TVF è risultato paragonabile (studi premarketing vs PMS, 11,9% vs 12,7% [p=0,369], 12,7% vs 13,9% [p=0,191], 13,8% vs 13,4% [p=0,667] mentre per TVR è significativamente aumentato negli studi pre-market (p<0,001). Negli studi di PMS è stato evidenziato un tasso significativamente maggiore di MI (p=0,005) e di ST definita o probabile (p=0,016). Gli stessi dati di rivascolarizzazione e d'insorgenza di MI corretti per le caratteristiche dei pazienti e per angiografia ripetuta sono risultati significativamente diversi con un hazard ratio, rispettivamente, pari a 1,45 (IC<sub>95%</sub>: 1,04-2,04, p=0,031) e 0,53 (IC<sub>95%</sub>: 0,30-0,91, p=0,021).

In conclusione questa ricerca evidenzia significative differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati negli studi premarketing e PMS che da un lato non alterano i dati di efficacia clinica di E-ZES ma dall'altro determinano un maggior numero di eventi correlati alla sicurezza del dispositivo, quali MI e ST. Tali osservazioni sottolineano che gli studi PMS costituiscono una componente unica e insostituibile nei processi di valutazione di nuove tecnologie; di conseguenza, almeno per i nuovi stent a eluizione di farmaco come E-ZES, il processo semplificato di approvazione per l'immissione in commercio dovrebbe essere seguito dalla conduzione di studi di PMS per un'adeguata valutazione dell'efficacia clinica e della sicurezza a lungo termine del dispositivo, al fine di rilevare in maniera rigorosa eventuali segnali di rischio che si presentano con una bassa frequenza.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato.

Parole chiave: stent a eluizione di zotarolimus, ischemia coronarica, farmacovigilanza.

#### Riferimento bibliografico

Vardi M. et al. Usefulness of Postmarket Studies to Evaluate Long-Term Safety of Coronary Eluting Stents (from the ENDEAVOR and PROTECT Programs). *Am J Cardiol* 2014; pii: S0002-9149(14)01221-1. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.028.

**Differenti impatti di cinque dispositivi coronarici sulla dimensione della placca: approfondimenti sui trial ABSORB e SPIRIT**

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'aterosclerosi coronarica è una patologia pandemica in tutto il mondo i cui trattamenti terapeutici variano in base al quadro clinico del paziente; la maggior parte dei pazienti sono trattati farmacologicamente e alcuni richiedono, inoltre, intervento coronarico percutaneo (PCI) o trattamento chirurgico.

Il PCI comprende l'utilizzo di stent di metallo a rilascio di farmaco e, più recentemente, scaffold biorisorbibili a rilascio di everolimus. I trattamenti farmacologici o con stent colpiscono unicamente la dimensione della placca e la sua composizione; solitamente i pazienti vengono sottoposti contemporaneamente a entrambe le terapie, ma la risposta delle pareti dei vasi coronarici varia in base all'interazione dei due trattamenti. Per esempio, lo stent o scaffold a rilascio di everolimus modificano entrambi la dimensione della placca, ma l'effetto netto sarà differente perché è differente la piattaforma (metallica o polimerica). Di conseguenza, gli effetti sulla dimensione della placca possono essere valutati solamente con misurazioni seriali della dimensione della placca e del compartimento della neointima.

Lo scopo di questo studio è stato, quindi, quello di monitorare in maniera seriale i cambiamenti nella dimensione della placca usando l'ultrasonografia intravascolare (IVUS), valutando cinque diversi tipi di stent (Scaffold Absorb biorisorbibile a rilascio di everolimus-Absorb BVS 1.0 e 1.1; stent metallico a rilascio di everolimus-Xience V-; stent metallico - Vision e stent metallico a rilascio di paclitaxel - Taxus).

Lo studio ha valutato 313 pazienti arruolati nei trial ABSORB Coorte A e B e nel trial SPIRIT FIRST e II. In particolare, sono stati coinvolti pazienti con analisi IVUS disponibile in seguito all'impianto di stent e a differenti time point.

L'età media dei partecipanti allo studio era compresa nel range 62-64,2 anni e la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile.

Nel gruppo Xience V erano presenti molti più pazienti con precedente infarto del miocardio ( $p=0,0003$ ), mentre nel gruppo Taxus del trial SPIRIT II erano presenti più pazienti con angina instabile ( $p=0,012$ ) rispetto agli altri gruppi. Tutte le altre caratteristiche di base e demografiche dei gruppi erano confrontabili.

Dato che i vasi e l'area del lume risultavano significativamente differenti dopo l'intervento coronarico percutaneo, mentre non risultavano differenze per quanto riguarda l'area della placca, gli autori hanno deciso di effettuare la maggior parte dei confronti basandosi sui relativi cambiamenti.

Alla valutazione a 6 mesi, tutti i dispositivi avevano provocato un aumento nell'area totale della placca; in particolare, l'aumento maggiore è stato registrato con gli stent Vision e Taxus rispetto agli altri dispositivi ( $p=0,0002$ ).

Alla valutazione a 2 anni, si è osservato un aumento maggiore nella placca totale nei pazienti con Absorb BVS 1.1 rispetto ad Absorb BVS 1.0, Xience V e Taxus ( $p=0,0499$ ); questo era dovuto ad una riduzione della placca totale nel periodo tra la valutazione a 6 mesi e quella a 2 anni per i pazienti nei gruppi Absorb BVS 1.0, Xience V e Taxus rispetto ad un ulteriore incremento nella placca totale nel gruppo Absorb BVS 1.1 ( $p<0,001$  per i cambiamenti avvenuti tra i 6 mesi e i 2 anni). È importante ricordare come il gruppo Absorb BVS 1.1 abbia mostrato una riduzione della placca del 2,2% nel periodo tra 1 e 3 anni dall'impianto.

Per quanto riguarda l'area dei vasi e il loro rimodellamento, a 6 mesi, si è osservato per tutti i dispositivi, eccetto Vision, un aumento; il dispositivo Vision era, invece, associato a rimodellamento restrittivo dei vasi ( $p=0,0018$ ). La valutazione a 2 anni ha registrato una espansione dei vasi per i dispositivi Absorb BVS 1.1, Xience e Taxus; situazione opposta, invece, per Absorb BVS 1.0 ( $p=0,0006$ ). Da sottolineare che nel periodo compreso tra i 6 mesi e i 2 anni, tutti i dispositivi tranne Absorb BVS 1.1 risultavano associati a una restrizione dell'area dei vasi, concludendo quindi che tutti i dispositivi (tranne, appunto, BVS 1.1) presentavano un importante rimodellamento in senso espansivo a 6 mesi, seguito da un

rimodellamento restrittivo dai 6 mesi ai 2 anni. Infine, a tutti i time point, il dispositivo Vision ha mostrato un rimodellamento restrittivo, mentre BVS 1.1 espansivo.

Grazie all'analisi IVUS, è stato osservato come tutti i cambiamenti nell'area dei vasi siano correlati ai cambiamenti nella placca dietro lo strut nella stessa direzione. A 6 mesi, tutti i dispositivi tranne Vision avevano indotto un aumento della placca dietro lo strut, di conseguenza Vision è risultato associato a una riduzione della dimensione della placca ( $p=0,0009$ ). Alla valutazione a 2 anni, nel gruppo Absorb BVS 1.1 si è registrato un notevole aumento nella placca dietro lo strut rispetto al gruppo con Xience V e Taxus ( $p=0,0007$ ). Questo effetto è il risultato di una riduzione della placca totale tra i 6 mesi e i 2 anni nel gruppo Xience V e Taxus rispetto all'aumento del gruppo BVS 1.1 ( $p<0,001$ ).

La valutazione dell'area della neointima ha mostrato come, a 6 mesi, questa area risultasse significativamente ridotta/soppressa per tutti i dispositivi a rilascio di farmaco indipendentemente dalla struttura metallica o polimerica.

Lo studio ha, quindi, messo in luce, che a 6 mesi le dimensioni della parete dei vasi subiscono una variazione, da una riduzione del 2,4% a un aumento massimo del 9%; dopo i primi 6 mesi, con tutti i dispositivi (eccetto Absorb BVS 1.1) si è osservata una riduzione nelle dimensioni della parete. Inoltre, è stato osservato che i cambiamenti nella parete dei vasi sono associate in grandezza e direzione ai cambiamenti nella placca dietro lo strut. Infine, dallo studio è emerso che inizialmente tutti i dispositivi causano un aumento della placca totale e, successivamente, una riduzione.

Lo studio è stato un'analisi post hoc per cui sono presenti alcune differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti; nel gruppo BVS 1.0, infatti, i pazienti presentavano un rischio più basso per fattori pro-aterogenici convenzionali. Allo stesso modo, un minore rischio è stato anche osservato nel gruppo Xience V e Vision, coinvolti nel trial SPIRIT First e, infine, i pazienti presentavano anche differenze nell'analisi IVUS.

In conclusione, lo studio ha osservato che la dimensione della placca coronarica è influenzata, in maniera diversa, dal dispositivo locale e che questa differenza dipende dalla natura metallica o polimerica dello stesso, nonché dal fatto che sia uno stent metallico o a rilascio di farmaco. Gli scaffold coronarici sembrano essere una alternativa promettente agli stent metallici in quanto permettono una regressione della placca.

Parole chiave: stent, aterosclerosi coronarica, scaffold biorassorbibili

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

García-García H.M. et al., Differential impact of five coronary devices on plaque size: Insights from the ABSORB and SPIRIT trials. Int J Cardiol. 2014, Jun 28. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.026.

### Un registro d'interventi di rivascolarizzazione poplitea distale e infrapoplitea con stent a rilascio di farmaco

A cura del Dott. Dario Botti

La terapia dei pazienti con ischemia severa all'arto (CLI) è basata sull'intervento chirurgico o sulla rivascolarizzazione endovascolare sia per migliorare sintomi e *functional status* sia per ritardare o prevenire l'amputazione dell'arto. Gli *stent* a rilascio di farmaco, nonostante siano stati formulati per la rivascolarizzazione coronarica, si sono dimostrati essere ampiamente versatili, sicuri ed efficaci, portando anche beneficio in diverse patologie vascolari, inclusi i distretti vasali dell'arto inferiore.

Questi ottimi risultati e la mancanza sul mercato di dispositivi dedicati alle ischemie dell'arto hanno portato gli specialisti a ipotizzare che gli *stent* cardiaci potessero funzionare altrettanto bene nel distretto infrapopliteo. Si sono quindi selezionati pazienti candidabili all'impianto di stent vascolare per ischemia dell'arto nell'arco di 7 anni, analizzando retrospettivamente sicurezza ed efficacia degli *stent* a rilascio di farmaco (DES) impiantati.

Questo è uno studio italiano, osservazionale retrospettivo, dove i pazienti con claudicatio da moderata a severa non responsiva ad altre terapie, dolore a riposo, ulcera o perdita dei tessuti sono stati sottoposti ad angiografia e trattati con un'angioplastica transluminale percutanea (PTA), con impianto di stent a rilascio di farmaco, bypass e terapia farmacologica.

Gli *stent* impiantati nelle coronarie vengono solitamente utilizzati in indicazione *bail-out* per lesioni focali (<50 mm) per evitare l'impianto di *stent* metallici. Occasionalmente, in caso di calcificazioni importanti, lo *stent* viene dilatato per minimizzare il rischio di embolizzazione distale e dissezione terminale. L'impianto di *stent* diretto, senza questa procedura, è di solito evitato e la dilatazione post-impianto viene effettuata solo in caso di espansione dello stent subottimale. Gli *stent* utilizzati nello studio sono stati a rilascio di biolimus (Biomatrix della Biosensors e Nobori della Terumo), a rilascio di everolimus (Xience della Abbott Vascular), a rilascio di paclitaxel (Taxus della Boston Scientific) e a rilascio di sirolimus (Cypher della Cordis).

Ai pazienti sottoposti a impianto è stata somministrata eparina non frazionata (70 UI/kg), senza monitoraggio dei parametri di coagulazione. I pazienti sono stati tutti trattati con ASA (75-325 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die, dopo almeno 3 giorni di dose di carico a 300 mg); al termine della procedura tutti i pazienti hanno proseguito la terapia con la doppia antiaggregazione per almeno 6-12 mesi. La terapia con ACE-inibitori (o antagonisti del recettore dell'angiotensina II se intolleranti), calcio-antagonisti e statine è stata raccomandata a tutti i pazienti. I pazienti sono stati seguiti in *follow-up* per verificare miglioramenti nella classe funzionale, nella guarigione delle ferite, nella claudicatio. La classe funzionale è stata stabilita secondo i criteri di Fontaine come stadio I (assenza di sintomi), stadio IIa (claudicatio intermittens senza dolore a riposo, ma con claudicatio a distanza superiore ai 200 m), stadio IIb (claudicatio intermittens senza dolore a riposo, ma con claudicatio a distanza inferiore ai 200 m), stadio III (dolore notturno e a riposo) e stadio IV (necrosi o gangrena all'arto).

I pazienti arruolati sono stati 25 a partire da Giugno 2006 a Febbraio 2013, di cui 12 (48%) con uno *stent* nell'arteria poplitea distale e 13 (52%) nei vasi infrapoplitei. La maggior parte dei pazienti (60%) aveva una malattia allo stadio IIb, con un'occlusione vasale totale, che rappresentava la maggioranza (68%) delle lesioni. Sono stati utilizzati tutti i tipi di *stent* presenti sul mercato con una predominanza di *stent* a rilascio di sirolimus (84%), con una lunghezza media dello *stent* di  $33,6 \pm 13,1$  mm.

A un mese dall'intervento 23 pazienti (92%) dimostrava un miglioramento nella scala di Fontaine senza nessun evento clinico sfavorevole. Il *follow-up* clinico, condotto a  $28.8 \pm 20.6$  mesi dall'intervento sottolineava la buona riuscita dell'impianto con nessun paziente candidato ad un nuovo intervento di rivascolarizzazione o amputazione dell'arto. Comunque 2 pazienti (8.0%) sono deceduti per eventi cardiaci non correlati alla malattia vascolare periferica dell'arto.

In conclusione, l'impianto di stent espandibile indicato per gli eventi aterotrombotici delle coronarie si dimostra fattibile, sicuro e efficace nei pazienti selezionati con lesioni focali nelle arterie distali poplitee e infrapoplitee.

Parole chiave: stent a rilascio di farmaco, rivascolarizzazione periferica dell'arto, analisi retrospettiva.

Conflitto d'interesse: un autore dello studio collabora con Abbott Vascular, Cordis, Boston Scientific, Medtronic e Terumo

Riferimento bibliografico:

Giordano A. et al, A registry on distal popliteal and infrapopliteal revascularization with coronary drug-eluting stents. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014 Jul 3. doi: 10.2459/JCM.0000000000000060 [Epub ahead of print]

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott. Luca Gallelli (Università di Catania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).

## DI SCLAMER – 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](http://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](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

## RICERCA NEWSLETTER

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

---

---